

# ZEITSCHRIFT FÜR BIOLOGIE

*Unter Mitarbeit von*

E. Bauereisen, Leipzig - R. Dittler, Marburg/Lahn - A. Jarisch, Innsbruck - L. Lendle,  
Göttingen - H. Lieb, Graz - H. Lullies, Homburg/Saar - R. Rigler, Graz - H. Schaefer,  
Heidelberg - F. Scheminzky, Innsbruck - H. Schriever, Mainz - G. Schubert, Wien - E. Schütg,  
Münster - H. Weber, Tübingen - K. Wezler, Frankfurt/Main - E. Wöhlisch, Würzburg

*herausgegeben von*

A. W. FORST - B. ROMEIS - R. WAGNER

106. Band · Heft 2

---

1953



Urban & Schwarzenberg · München und Berlin

# Zeitschrift für Biologie

106. Band, Heft 2 (Seiten 81—158)

## Inhalt

*Aus dem Physiologischen Institut der Universität Heidelberg und dem Kerckhoff-Herzforschungsinstitut der Max Planck-Gesellschaft Bad Nauheim*

Dr. W. Brose und Prof. Dr. H. Schaefer, Über die Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin auf die Koronardurchblutung. Mit 14 Abbildungen . . . . . 81

*Aus dem Physiologischen Institut der Universität Halle-Wittenberg*

Dr. Paul Raths, Untersuchungen über die Blutzusammensetzung und ihre Beziehungen zur vegetativen Tonuslage beim Hamster. Mit 7 Abbildungen . . . . . 109

*Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München*

Doz. Dr. H. Halbach, Die Wirkung hochfrequenter Wechseldrucke auf das isolierte Froschherz. Mit 13 Abbildungen . . . . . 124

---

*Die Lieferung der besprochenen und angezeigten Bücher und Zeitschriften erfolgt durch jede gute Buchhandlung*

## Einbanddecken

für Band 105 und die früheren Bände 103 ff. sind lieferbar.

Ladenpreis je Decke DM 3.—

---

Urban & Schwarzenberg - München und Berlin

**Schriftleitung:** Prof. B. Romeis, Institut für Histologie und experimentelle Biologie, München 15, Pettenkoferstr. 11, Ruf 54 0 84.

Manuskripte sind zu schicken:

von Arbeiten experimentell-biologischen Inhalts an Prof. Benno Romeis, Institut für Histologie und experimentelle Biologie, München 15, Pettenkoferstr. 11, Ruf 54 0 84,

von Arbeiten physiologischen und physiologisch-chemischen Inhalts an Prof. Richard Wagner, Physiologisches Institut, München 15, Pettenkoferstr. 11, Ruf 53 3 35, 51 5 46,

von Arbeiten pharmakologischen Inhalts an Prof. August Wilhelm Forst, Pharmakologisches Institut, München 15, Nußbaumstr. 28, Ruf 51 0 34.

**Erscheinungsweise:** Die Zeitschrift erscheint in Heften von etwa 5 Druckbogen; je 6 Hefte bilden einen Band.

**Bezugspreis:** Für ständige Bezieher je Heft DM 12.50, der Band DM 75.—. Hefte im Einzelverkauf mit Aufschlag.

**Anzeigen:** Aufträge an den Verlag Urban & Schwarzenberg, München 26, Thierschstraße 11, erbeten.

Alle Rechte, auch die des Nachdruckes, der photomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, behalten sich Urheber und Verleger vor. Es ist insbesondere nicht gestattet, ohne Genehmigung des Verlages dieses Heft, einzelne Beiträge oder Teile daraus auf photomechanischem Wege (Photokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.

Printed in Germany by Akademische Buchdruckerei F. Straub, München.



*Aus dem Physiologischen Institut der Universität Heidelberg und der  
Abteilung für experimentelle Pathologie des Kerckhoff-Herzforschungs-  
institutes der Max Planck-Gesellschaft Bad Nauheim*

## **Über die Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin auf die Koronardurchblutung**

*Von W. Brose und H. Schaefer  
unter Mitarbeit von W. Brendel und H. Gladewitz*

Mit 14 Abbildungen

Eingegangen am 2. März 1953

### *1. Das Problem*

Es ist, zumindestens im mitteleuropäischen Schrifttum, eine weithin undiskutierte Anschauung, daß der Sympathikus die Koronararterien — abweichend von allen anderen Arterien — erweitere. Diese Anschauung fußt auf fraglos richtigen Beobachtungen<sup>15, 16, 17, 18, 21, 24, 29, 30, 32, 33, 42, 58, 59, 69, 75</sup>. Allen diesen Beobachtungen ist gemeinsam, daß entweder unter Sympathikusreiz oder nach Injektion von Sympathicomimetica der Koronardurchfluß, gemessen mit der Reinschen Thermostromuhr, vermehrt ist. Aus der Methode der Thermostromuhr freilich ergibt sich bereits ein kritischer Einwand: sie mißt das integrale Verhalten der gesamten Strombahn und gestattet, selbst bei Eliminierung etwaiger druckpassiver Änderungen, nicht, zwischen Änderungen der arteriellen und kapillären Widerstände zu unterscheiden. Gerade das Verhältnis dieser beiden, die wir  $W_A$  und  $W_K$  nennen wollen, ist aber am Herzen sicher extrem: entspricht doch dem kürzesten arteriellen Weg ein normaler kapillärer Weg, so daß der Quotient  $W_A/W_K$  hier sicher kleiner sein muß als an jedem anderen Organ, das im großen Kreislauf liegt. Würde also die kapillare Strombahn beim Herzen durch Sympathikuswirkung oder Adrenalinkörper erweitert werden, so wäre eine Zunahme des Stromvolumens selbst dann zu erwarten, wenn die Arterien sich gleichzeitig verengern sollten, wenn nur diese Verengung auf den Gesamtströmungswiderstand der koronaren Strombahn weniger ausmachen würde als die kapilläre Erweiterung.

Die wesentlich eindrucksvolleren Einwände gegen die herrschende Lehre aber leiten sich aus klinischen Beobachtungen ab. Wenn das subjektive Symptom der Angina pectoris auf eine objektive Verengung der koronaren Gefäße zu beziehen ist, so müssen wir bedenken, daß nach ver-

breiteter klinischer Erfahrung mit Adrenalin eine Angina auszulösen, also doch wohl die Koronarie zu verengern ist <sup>40</sup>. Auch wissen wir, daß Adrenalin und Anoxie sich im Effekt sowohl bezüglich der Auslösung der Angina als auch der Senkung der *ST*-Strecke superponieren <sup>43</sup>. Endlich ist die spontane Entstehung der Angina klinisch an den Zustand der seelischen Spannung und des Hypertonus geknüpft, also an einen Zustand, der nach allen bisherigen Kenntnissen mit einer Übererregbarkeit oder verstärkten Tätigkeit des Sympathikus verknüpft ist. Aus klinischer Sicht kann also gesagt werden, daß der Sympathikus die Koronarien verengt.

Es muß nun, falls man die klinischen Argumente gelten läßt und auch sonst an dem Gedanken festhält, daß prinzipielle Unterschiede in den nervösen Mechanismen an Koronarien und anderen Arterien mindestens unwahrscheinlich sind, eine Erklärung für die Befunde der Literatur gegeben und ein sicheres experimentelles Material als Grundlage abweichender Deutungen vorgelegt werden. Was den prinzipiellen Unterschied der Sympathikuswirkung an peripheren und koronaren Arterien anlangt, so könnte man sowohl bestimmte Verschlusmechanismen eigener Art wie Schwellpolster <sup>74, 78</sup> für sie verantwortlich machen als auch an besondere, z. B. spiralförmige Führung der intramuralen Muskelfasern der Gefäße denken, durch welche eine Muskelkontraktion hier das Gefäß erweitert, während es bei anderer Führung der Fasern verengt würde <sup>14</sup>. Von Schwellpolstern in den Koronarien wissen wir aber noch zu wenig, und ein schlüssiger morphologischer Anhalt für eine erweiternde Wirkung spiralförmiger Muskelfasern in der koronaren Gefäßwand ist noch nicht gegeben.

Nun muß zur Kritik der Versuche, aus denen die koronarerweiternde Wirkung des Sympathikus geschlossen wurde, grundsätzlich folgendes gesagt werden. Zahlreiche Untersucher, auch *Rein* selbst, stimmen in der Ansicht überein, daß der Kreislauf tut, was der Stoffwechsel will <sup>62</sup>. Diese Abhängigkeit des Kreislaufs vom Stoffwechsel erklärt sich ohne Schwierigkeit aus der kapillarerweiternden Wirkung sehr vieler Stoffwechselendprodukte. *Fleisch* hat dieser Wirkung noch die These hinzugefügt, daß diese Produkte über einen Axonreflex auch auf die Arteriolen wirken <sup>22</sup>. Gleich, ob diese doppelortige Wirkung vorliegt oder nicht, jedes Ereignis, das eine Stoffwechselsteigerung zur Folge hat, muß die kapillären Stromwiderstände senken und also auch dann das Stromvolumen im ernährenden Gefäß steigern, wenn dies arterielle Gefäß selber an irgend einer Veränderung des Strömungswiderstandes *n i c h t* beteiligt ist. Man könnte nur durch Messungen der Gefäßweite auf direktem Weg zu einer Lösung des Dilemmas kommen. Das ist an peripheren Gefäßen auch leicht möglich (s. u.) und wird von uns angewandt. An Koronarien sind — wegen der Schleuderwirkungen des Herzschlages — solche Messungen schwieriger; erste Ergebnisse werden hier mit einigem Vorbehalt wiedergegeben.

Nun haben sowohl die Grenzstrangreizung als auch die Adrenalininjektion eine Menge der verschiedensten Änderungen zur Folge, die sich fast alle, direkt oder indirekt, auf den Kreislauf auswirken. Diese Änderungen sind:



1. Der Stoffwechsel ändert sich wahrscheinlich schon allein durch den Sympathikusreiz oder Adrenalin, sicher aber als Begleiterscheinung von Änderungen der Schlagfrequenz und des Schlagvolumens<sup>11, 18, 28, 30, 34</sup>.

2. Der Blutdruck ändert sich und mit ihm die Herzarbeit, also der Stoffwechsel.

3. Jedes Ansteigen des Blutdrucks macht eine starke Depression der ständigen spontanen Tonisierung der sympathischen Ganglien: es vermindert sich demnach die Zahl sympathischer Aktionsströme, die in das Herz und an die Koronarien laufen<sup>2, 47</sup>.

4. Jede Änderung des Blutdrucks ändert die Durchblutung der Koronarien passiv.

5. Es ändern sich die hämodynamischen Verhältnisse der Herzdurchblutung, indem das Verhältnis Systolenzeit/Diastolenzeit kleiner wird. Da in der Systole durch den intramuralen Druck wenig Blut fließt, wird der Gesamtblutstrom vermehrt erscheinen. Zunahmen dieser Art können jedoch 30 % kaum überschreiten<sup>17</sup>.

6. Es ist denkbar, daß eine Art Herzmassage sowie hysteretische Erscheinungen der Arteriendehnung geringe Einflüsse auf die Durchblutung haben<sup>17</sup>.

In dieser Liste sind die Faktoren 1—4 offensichtlich die wesentlichen. Eine gute Parallelität zwischen  $O_2$ -Verbrauch und Durchblutung ging schon aus Rein's<sup>59</sup> Beobachtungen hervor und ist inzwischen sichergestellt worden<sup>15, 16, 18, 24 75</sup>. Zunahmen der Koronardurchblutung, die an relativ intakten Kreisläufen beobachtet wurden und sich nicht durch einen der Faktoren 1—4 erklären lassen, sind relativ selten beschrieben worden. Es kann aber nicht zweifelhaft sein, daß eine Zunahme des koronaren Stromvolumens  $V_c$  auch bei konstanter Herzleistung und Herzfrequenz durch Sympathikusreizung<sup>15, 18, 30, 33</sup> bzw. nach Vagotonie<sup>4</sup> beobachtet wird, ein Effekt, der freilich adrenerg ist<sup>15, 29</sup>.

Das Problem ändert sich deshalb in folgende Fragestellung um: Gibt es Mechanismen, welche diese Sonderstellung der Koronarien auch ohne Steigerung der Herzarbeit erklären, d. h. erhöht der Sympathikus den Herzstoffwechsel? Diese Frage darf für das schlagende Herz anscheinend bejaht werden<sup>15, 18, 30 \*</sup>. Darüber hinaus aber werden wir die Befunde neuerer Untersucher nicht übersehen dürfen, daß Adrenalin die peripheren Gefäße auch erweitert. Es fragt sich wie weit also die Koronarien eine Sonderstellung überhaupt einnehmen oder ob nicht das, was man an den Koronarien als paradoxe sympathische Reaktion beschrieben hat, eine allgemein anzutreffende paradoxe Reaktion ist, die nur an den Koronarien besonders leicht sichtbar wird. Diese Sonderstellung der Koronarien zu untersuchen — und ihr Nichtvorhandensein nachzuweisen — ist das Hauptanliegen dieser Arbeit.

\* Die Angabe von Gauer und Kramer<sup>26</sup>, daß Adrenalin am stillstehenden Herzen die Koronargefäße dilatiert, den Stoffwechsel aber unverändert läßt, widerspricht dem nicht. Der dilatierende Effekt wird auch von uns nicht geleugnet (s. u.), der Stoffwechsel des stillstehenden Herzens aber kann für unser Problem nicht bedeutsam sein.

## 2. Methode

An 34 großen Hunden wurde in insgesamt 158 verwertbaren Einzelversuchen das Koronarstromvolumen mit der *Reinschen* Thermostromuhr nach Injektion von Adrenalin und Noradrenalin bei intravenöser Injektion von 0,05–20  $\gamma$ /kg gemessen. Gleichzeitig wurde in allen Fällen der Blutdruck registriert, und zwar mit dem photoelektrischen Druckschreiber von *Rein*<sup>61</sup> oder, in allen späteren Versuchen des Heidelberger Laboratoriums und den meisten Nauheimer Versuchen, mit einem Statham-Element bzw. einem kapazitiven Druckmeßgerät nach *Neuhaus*<sup>55</sup>. Neben dem Stromvolumen  $V$  der A. Coronaria wurde immer das eines zweiten peripheren Gefäßes beobachtet, anfangs das einer Vena pulmonalis, später das einer A. femoralis oder brachialis, oft auch noch ein drittes Stromvolumen einer Vene (meist V. femoralis). In den späteren Versuchen wurde dann noch die Herzfrequenz als Ordinate mit unserem Ordinatenschreiber<sup>65</sup> aufgezeichnet. In einigen Fällen wurde auch der Vorhofsdruck mit dem Venendruck-Element von Statham geschrieben. Da der Blutdruck mit schnell-schwingenden Galvanometern (Drehbügel, Mikro-Moll) registriert wurde und uns daher eine exakte Ablesung der Druckamplituden gestattete, waren gute Anhaltspunkte auch für die Änderungen des Schlagvolumens gegeben. Da Änderungen der Aortenelastizität in Analogie zu Versuchen bei Schock und Kollaps unwahrscheinlich sind<sup>77</sup>, ist die Druckamplitude nur vom Schlagvolumen bestimmt.

Die Reaktion ist nun, wegen der druckpassiven Änderungen des Stromvolumens, nur dann ohne weitere auswertende Rechnungen zu beurteilen, wenn Stromvolumen und Blutdruck antibat verlaufen. Finden wir dagegen eine mit ansteigendem Druck synchron verlaufende Zunahme des Stromvolumens, so ist eine Umrechnung in prozentuale Änderungen des Stromvolumens  $V$  und des Blutdrucks  $P$  notwendig, um danach die Änderungen des Strömungswiderstandes  $W$  im Koronarkreislauf nach der Formel zu berechnen

$$W = \frac{P}{V}$$

Wir müssen also entweder alle Ergebnisse auf Änderungen von  $W$  beziehen oder doch nur solche Stromvolumina beurteilen, wo Änderungen von  $W$  aus einem antibaten Verhalten von  $P$  und  $V$  ohne Schwierigkeiten abzulesen sind.

Wie sich herausstellen wird, finden sich Tiere, bei denen Adrenalin und Noradrenalin in kleinen Dosen kaum eine Drucksteigerung, doch bereits eine deutliche Änderung des koronaren Stromvolumens verursachen. Auf solche Befunde stützen wir uns in besonderer Weise.

Die ersten orientierenden Versuche wurden von *Brendel* und *Gladewitz* in Bad Nauheim, die entscheidenden, eine Rechnung zulassenden Versuche von *Brose* in Heidelberg durchgeführt. Letztere fußen auf Messungen mit der Thermostromuhr, denen sorgfältige Eichversuche in Anlehnung an das von *Wick*<sup>76</sup> benutzte Verfahren zugrunde lagen. Absoluten Werten des Stromvolumens (in ccm/min) stehen wir trotz solcher Eichungen mit einiger Skepsis gegenüber, da unsere Bemühungen, von *Schmidt* u. *Schaefer*<sup>66</sup>, *Wick*<sup>76</sup> und *Doerner*<sup>13</sup> bestätigt, eine Eichung in absoluten Werten nur in situ an dem beobachteten Gefäß möglich erscheinen lassen. Insbesondere die sehr umfangreichen Erfahrungen *Doerners*, in unserem Laboratorium begonnen und später erweitert, lassen große Vorsicht in der Verwertung absoluter Zahlen angebracht erscheinen. Doch scheinen uns prozentuale Werte zuverlässig. Da in unseren Rechnungen nur solche Werte erscheinen, dürfen wir die Ergebnisse als sicher betrachten. Wir haben daher die prozentualen Änderungen der Stromvolumina zu den prozentualen Änderungen des mittleren Arteriendruckes ( $\frac{1}{3}$  der Druckamplitude über dem diastolischen Druck) in Beziehung gesetzt und daraus die prozentuale Widerstandsänderung berechnet. Diese Rechnung wurde freilich nur für einen Teil der Versuche durchgeführt.



Um einen Überblick über die wirklichen Volumschwankungen der Arterie zu erhalten, wurde ein plethysmographisches Verfahren zur Messung der Arterienicke entwickelt, das zwar noch verbesserungsbedürftig ist, dessen ersten Ergebnisse aber hier schon vorgelegt werden können. Plethysmographien der Gefäße sind mehrfach untersucht worden<sup>56, 67, 68, 70, 71</sup>. Wir haben hier den Weg der elektrischen Widerstandsmessung eingeschlagen. Das Gefäß wird zwischen eine feste und eine bewegliche, elastische, durch eine Feder angedrückte Elektrode gebracht und mit dem Sender der Thermostromuhr durchströmt. Die das Gefäß durchsetzende Stromstärke wird registriert. Das Prinzip der Schaltung gibt Abb. 1 wieder. Es entstehen gewisse Schwierigkeiten, wenn zugleich mit dem Plethysmogramm die Reinsche Stromuhr registriert wird. Man muß durch sorgfältig angelegte Erdungen das Ausbrechen unkontrollierter Nebenströme vermeiden.

### 3. Einleitendes Gedankenexperiment

Wie wir eingangs darlegten, müssen wir mit einer voneinander unabhängigen Widerstandsänderung der kapillaren und arteriellen Strombahn rechnen. Uns scheint nun im Schrifttum nicht klar genug analysiert zu sein, welche besonderen Verhältnisse im Verhalten des Stromvolumens sich aus der Tatsache ergeben müssen, daß die kapillären Widerstände in allen Stromwegen relativ gleichartig gebaut sind, daß aber bestimmte Organe (so Niere und Herz) besonders kurze arterielle Strombahnen haben, längs deren sich Kaliberschwan- kungen besonders wenig auswirken können. Man vernachlässigt diese Verhältnisse wohl deshalb so sehr, weil man sich angewöhnt hat, die arteriellen Widerstände in die Arteriolen zu verlegen. Tatsächlich aber wissen wir sehr wenig von dem Anteil der arteriellen, arteriolen und kapillären Strombahn am Gesamtwiderstand oder gar an dessen Änderungen. Es ist jedenfalls eine auffallende Erscheinung, daß gerade Herz und Niere aus dem Verhalten der allgemeinen Kreislaufregulation am deutlichsten herausfallen<sup>50, 51, 52</sup>.

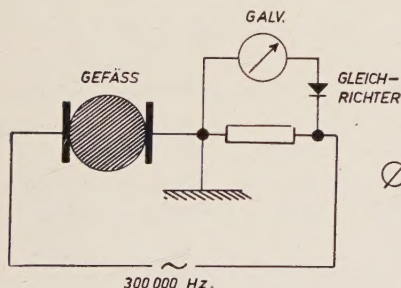


Abb. 1. Schaltung der Anordnung zur Plethysmographie der Gefäße.

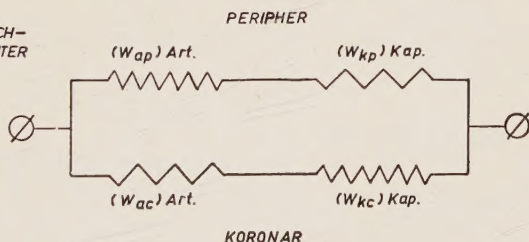


Abb. 2. Schema der peripheren und koronaren Strömungswiderstände.

Betrachten wir im Schema der Abb. 2 die Verhältnisse, so erkennen wir folgendes: Es seien die kapillaren Widerstände eines Zweiges der peripheren Strombahn (etwa einer Extremitätenarterie) ( $W_{kp}$ ) und der Koronarien ( $W_{kc}$ ) gleich:  $W_{kc} = W_{kp}$ . Dagegen sei der arterielle Widerstand  $W_{ac}$  der koronaren Strombahn sehr viel kleiner als der der peripheren,  $W_{ap}$ . Wenn z. B. durch eine allseits gleichartige Vasokonstriktion alle arteriellen Widerstände um 10 % steigen, so muß der Gesamtwiderstand der koronaren Strombahn  $W_c$  prozentual wesentlich weniger steigen, als der der peripheren Strombahn  $W_p$ .

Verursacht nun die Vasokonstriktion einen „Widerstandshochdruck“ (wie er auch immer zustandekommen möge\*), so wird diese Drucksteigerung der mittleren Widerstandssteigerung ungefähr parallel gehen, hier also auch etwa 10 % betragen. Die Strombahn mit dem kurzen arteriellen Weg, der kleinen Widerstandszunahme also, wird von höherem Druck beschickt, hat aber einen nicht so hoch angewachsenen Widerstand, wird also relativ stärker durchblutet! Solche Stromvolum-Zunahmen sind also Ausdruck der Tatsache, daß dieser Teil des Gefäßnetzes seinen Widerstand weniger erhöht hat als das statistische Mittel aller Gefäße.

Eine weitere Folge ist, daß diejenigen Stromzweige des Gefäßnetzes gegen eine allgemeine und gleichartige Änderung der kapillaren Strömungswiderstände am empfindlichsten sind, welche die kleinsten arteriellen Stromwege aufweisen. Bei ihnen fällt ja eine Änderung des Kapillarwiderstandes für den Gesamtwiderstand prozentual sehr viel stärker ins Gewicht. Wir werden unten Hinweise darauf bringen, daß das beim Herzen der Fall zu sein scheint.

#### 4. Übersicht über die Ergebnisse mit Stromuhrmessungen

Eine Übersicht über das gesamte Versuchsmaterial ergibt, daß die Reaktion auf Adrenalin und Noradrenalin sehr wechselnd ist. Es gibt Reaktionen, die in vorwiegender Zunahme und solche, die in vorwiegender Abnahme des koronaren Stromvolumens  $V_c$  bestehen. Daneben gibt es phasische Reaktionen, bei denen im eigentlichen oder überwiegenden Sinne weder von Zunahme noch von Abnahme gesprochen werden kann. Tabelle 1 enthält eine Übersicht über unsere gesamten Versuche.

Tabelle 1

**Übersicht über 157 Reaktionen, Zahl der Fälle, absolut und in % der Reaktionen gleicher Dosis und intravenöser Injektion**

Verhalten des koronaren Stromvolumens	Adrenalin			Noradrenalin		
	0-0,5 $\gamma$ /kg	1-3 $\gamma$ /kg	> 3 $\gamma$ /kg	0-0,5 $\gamma$ /kg	1-3 $\gamma$ /kg	> 3 $\gamma$ /kg
Keine Reaktion	6 (18 %)	—	—	8 (29 %)	1 (4 %)	—
Phasische Reaktion	4 (12 %)	6 (15 %)	2 (11 %)	6 (21 %)	7 (27 %)	1 (10 %)
Verengung überwiegend	4 (12 %)	9 (22 %)	4 (21 %)	9 (32 %)	5 (19 %)	1 (10 %)
Erweiterung überwiegend	19 (58 %)	26 (63 %)	13 (68 %)	5 (18 %)	13 (50 %)	8 (80 %)

Man kann die Analyse dieser Versuche noch etwas genauer gestalten, wenn man das Verhalten des Blutdrucks mit berücksichtigt. In diesem Fall zeigt sich das Ergebnis der Tabelle 2, die in Abb. 3 näher erläutert ist.

\* Einen eigentlichen Widerstandshochdruck kann es nicht geben, wie Schaefer<sup>63</sup> dargelegt hat. Steigerung des Widerstandes erhöht in einem starren System nur die diastolischen, nicht die systolischen Drucke. Doch kommt es durch sekundäre elastische Effekte doch zu Drucksteigerungen.



Tabelle 2

**Zahl und Prozentzahl vom Gesamtmaterial (157 Versuche) der häufigsten vorkommenden Reaktionen**

Reaktions- form nach Abb. 3	Adrenalin			Noradrenalin			Ges.-Zahl d. Reihe u. % des Ges.- Materials
	0-0,5 $\gamma$ /kg	1-3 $\gamma$ /kg	> 3 $\gamma$ /kg	0-0,5 $\gamma$ /kg	1-3 $\gamma$ /kg	> 3 $\gamma$ /kg	
0a	1	3	—	3	3	1	11 (7 %)
1	7	4	2	2	—	—	15 (10 %)
1a	5	—	—	1	—	—	6 (4 %)
2	1	6	4	4	2	—	17 (11 %)
2a	1	—	—	1	—	—	2 (1 %)
3	7	22	11	2	13	8	63 (40 %)
4	—	—	1	3	6	—	10 (6 %)

Aus der Durchsicht der beiden Tabellen werden folgende Dinge deutlich:

1. Bei Adrenalin überwiegen in allen Dosierungen die Reaktionen mit Zunahme des koronaren Stromvolumens  $V_c$ , bei Noradrenalin ist dies Überwiegen nur bei höherer Dosierung vorhanden.

2. Abnahmen des Stromvolumens  $V_c$  sind relativ selten, bei Noradrenalin weniger selten als bei Adrenalin, und in kleiner Dosis häufiger als in hoher.

3. Dosen von mehr als 0,5  $\gamma$ /kg haben mit einer Ausnahme immer eine Reaktion. Wir fanden jedoch in einigen Fällen Dosen von 0,05  $\gamma$ /kg, häufig von 0,1  $\gamma$ /kg wirksam.

4. Unter Berücksichtigung des Blutdruckes ist die weitest-  
aus häufigste Reaktion sym-  
bates Ansteigen von  $V_c$  und  
Blutdruck. (Typ 3, 40 %).

5. Die zweithäufigste Re-  
aktionsform (11 %, Typ 2) ist  
Abnahme des Stromvolu-  
mens  $V_c$  bei steigendem  
Druck.

6. Es finden sich, nur bei  
kleinen Dosierungen, Zu-  
nahme des Stromvolumens,  
die keinesfalls druckpassiv  
sind, da der Blutdruck sich  
nicht wesentlich geändert  
hat (Typ 1 a, 4 %). Erst recht  
bemerkenswert ist die An-  
zahl der Zunahme von  $V_c$   
bei sinkendem Druck (Typ 1,  
10 %).

Keine Reaktion

Zunahme bei  
sinkendem Druck

Zunahme bei fast  
unverändertem Druck

Abnahme bei  
steigendem Druck

Abnahme bei fast  
unverändertem Druck

Zunahme bei  
steigendem Druck

Phasische Reaktion  
bei steigendem Druck

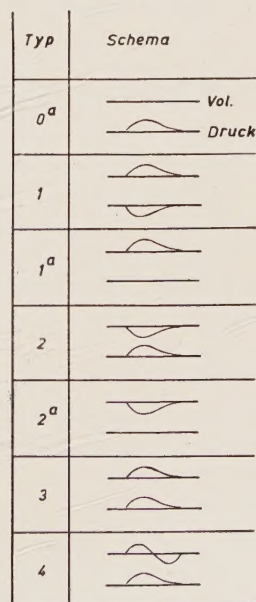


Abb. 3

7. Bemerkenswert sind ferner Zunahmen von  $V_c$  mit nachfolgender Abnahme bei anhaltend gesteigertem Druck (Typ 4, 6 %).

8. Nicht selten findet sich endlich keine Reaktion von  $V_c$  bei Druckanstieg, d. h. eine Kompensation der druckpassiven Stromzunahme durch andere Faktoren (Typ 0a, 7 %). (Keine Reaktion überhaupt lag nur 4 mal vor).

9. Ein hoher Prozentsatz (10 %) wies schwer übersehbare phasische Reaktionen auf.

Wir dürfen aus dieser Aufzählung schließen, daß das Verhalten von  $V_c$  unmöglich durch einen einzigen Mechanismus erklärt werden kann. Mindestens müssen zwei antagonistische, das Stromvolumen steigernde und senkende, Mechanismen in Wettstreit treten. Ein das Stromvolumen steigernder Mechanismus ist ohne Frage der steigende Druck, der aber mit einem anderen gleichartig wirkenden Mechanismus zusammen auftritt und die hohe Häufigkeit von Typ 3 bedingt; die Zahl der Mechanismen beträgt also mindestens drei und ist wahrscheinlich noch höher. Und zwar gibt es druckunabhängige Zunahme und Abnahme des koronaren Strömungswiderstandes  $W_c$ . Wie *Hochrein* und *Keller*<sup>41</sup> für die Adrenalinwirkung auf periphere Arterien auch schon vermutet haben, interferieren diese Mechanismen miteinander.

Es liegt nun die Vermutung nahe, daß der druckunabhängige Faktor der Widerstandsenkung ein spezifisch die Koronararterien dilatierender Effekt des Adrenalins sei. Diese Ansicht ist jedoch deshalb unwahrscheinlich, weil sich periphere Gefäße bei intravenöser Injektion praktisch ganz gleichartig verhalten, wie unsere Versuche in Übereinstimmung mit dem großen Material von *Doerner*<sup>13</sup> zeigten, und wie Versuche zahlreicher Autoren<sup>3, 6, 35, 36</sup> schon vor Jahren dargelegt haben. Es handelt sich jetzt nur darum zu untersuchen, welche allgemeinen, für alle Gefäße gültigen Mechanismen bei den Koronarien in dieser Weise wirksam werden können, welche trotzdem ein gegensinniges Verhalten koronarer und peripherer Stromvolumina zulassen. Wie nämlich Abb. 4 zeigt, kann eine koronare Stromzunahme sehr wohl im Einzelfall mit einer primären Abnahme des Volumens der A. femoralis (oder auch brachialis) einhergehen. (Es wird darauf hingewiesen, daß die in Abb. 4 vorhandene primäre Abnahme offenbar etwas anderes ist als sekundäre Abnahmen, wie sie in Abb. 13 zu sehen sind, und die mit großer Latenz einsetzen.)

Der eine oder die mehrfachen dilatierenden Faktoren sind zwar in gewisser Weise dosisabhängig, da sich gerade bei hohen Dosierungen vorwiegend Zunahmen des koronaren Stromvolumens  $V_c$  finden. Doch ist die Wirksamkeit solcher Faktoren keineswegs auf hohe Dosen beschränkt. Es findet sich im Gegenteil auch bei kleinen Dosierungen eine Zunahme von  $V_c$ , die sogar deshalb besonders eindrucksvoll ist, weil ihr die für hohe Dosen so charakteristische Drucksteigerung fehlt (Typ 1 und 1a). Wie Tab. 2 zeigt, sind diese Typen der Reaktion gerade bei niedrigen Dosierungen erhalten worden (Abb. 8).



Wir müssen also schließen, daß der dilatierende Effekt ein allen Dosen von Adrenalin und Noradrenalin eigentümlicher ist. Doch hierin unterscheiden sich die Koronargefäße nicht von der Peripherie, da nach *Doerners* Material unter ähnlichen Versuchsbedingungen bei Dosierungen bis  $1 \gamma/\text{kg}$  Zunahme des peripheren Stromvolumens  $V_P$  oder doch primäre

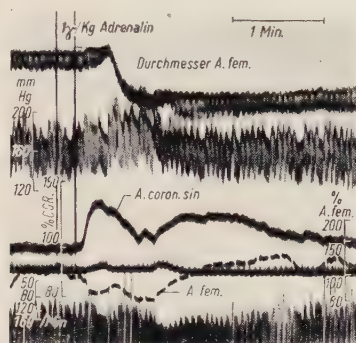
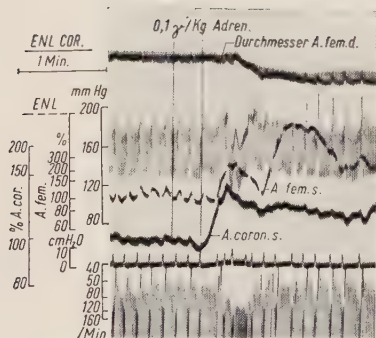
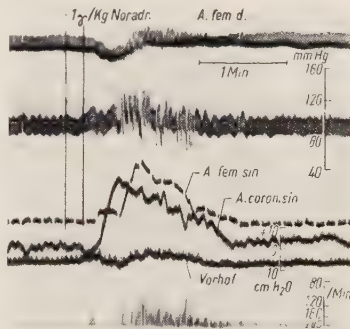


Abb. 4. Hund, 25 kg, Injektion von  $1 \gamma/\text{kg}$  Adrenalin zwischen den Signalen. Von oben nach unten: Plethysmogramm nach Abb. 1 der A. femoralis, Blutdruck (Kondensator-Methode), Stromuhr an A. coronaria, Vorhofdruck, Stromuhr an A. femoralis, Zeitordinate der Herzfrequenz. 16. 7. 1952.



a



b

Abb. 5 a. Dasselbe Tier wie Abb. 4, doch  $0,1 \gamma/\text{kg}$  Adrenalin. Die zweite Phase der Reaktion der A. femoralis ist vermutlich nicht reell (starke Kontraktion?).  
E. N. L.: Element — Nulllinie der Stromuhren.

Abb. 5 b. Ein anderes Tier. Hier ist besonders eindrucksvoll, daß sich das periphere Gefäß (A. fem.) um die entsprechende Kreislaufzeit später erweitert, was auf direkte Wirkung hindeutet. 16. 5. 52.

Zunahmen mit sekundärer Abnahme die überwiegende Mehrzahl darstellen (je nach Dosis 37, 75, 96, 65, 93 bzw. 93 % der Reaktionen bei Dosen bis  $0,1$ ,  $0,5$ ,  $1,0 \gamma/\text{kg}$  Adrenalin bzw. bis  $0,1$ ,  $0,5$  und  $1,0 \gamma/\text{kg}$  Noradrenalin). Abb. 5 gibt ein Beispiel symbater Änderungen von koronaren und peripheren Stromvolumen, und zwar Zunahme in beiden Fällen.

## 5. Betrachtung der Ergebnisse im einzelnen

## a) Berechnung des Strömungswiderstandes

Um zu einer Aufklärung der den Reaktionen zugrundeliegenden Mechanismen zu kommen, muß in erster Linie das ganz uninteressante druckpassive Verhalten eliminiert werden. Hierzu diene die oben erläuterte Berechnung der prozentualen Änderung in den Strömungswiderständen. Bei relativ schneller Zeitschreibung wurde eine leicht aus-

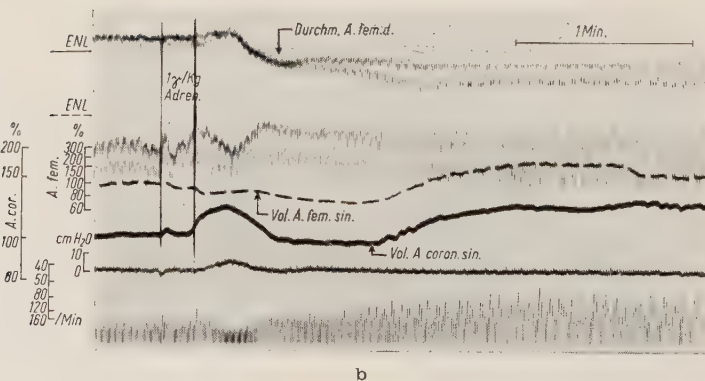
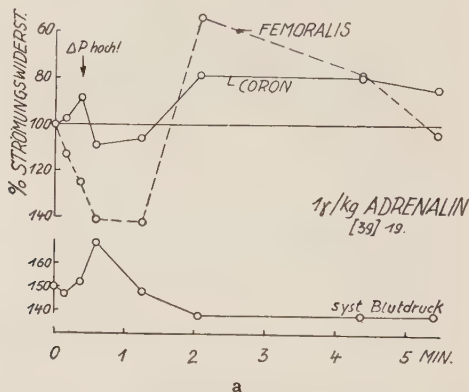


Abb. 6. Dasselbe Tier wie Abb. 4 und 5. a) Berechnung der prozentualen Strömungswiderstände aus der Kurve der Abb. 6b bei Injektion von 1 µg/kg Adrenalin von A. coronaria und A. femoralis. Unten der Verlauf des systolischen Druckes. b) Die zu a) gehörige Registrierung. Zeitunterbrechung des Femoralisvolumens 8/min.

wertbare Kurve gewonnen, deren Werte in Abb. 6 dargestellt sind. Man erkennt im Verhalten von  $W_c$  eine erste Abnahme, eine sekundäre Zunahme und abschließende Abnahme. Die Strombahn der A. femoralis ändert ihren Widerstand  $W_p$  bis auf die anfängliche Abnahme völlig gleichartig und quantitativ sogar stärker. Der Phase terminaler Widerstandsabnahme geht eine Blutdrucksenkung parallel, als Zeichen, daß sie universell und nicht auf wenige Gefäßgebiete beschränkt ist. Auch scheidet dadurch der Einwand aus, die Widerstandsänderung sei insofern



druckpassiv, als sich unter steigendem bzw. sinkendem Druck die Gefäße erweitern bzw. verengern. Sie tun das natürlich, doch geht der Effekt umgekehrt wie die hier beschriebenen Änderungen. Der primären koronaren Widerstandsabnahme entspricht nun eine deutliche Steigerung des Schlagvolumens, ablesbar an der Zunahme der Blutdruckamplitude, und eine Steigerung des Blutdrucks, der Herzfrequenz, also eine erhebliche Steigerung der Herzleistung und des Herzstoffwechsels (Abb. 6 b), doch gibt es Senkungen des koronaren Widerstandes auch ohne jede Änderung der Herzarbeit, wie an den gleich zu besprechenden Zunahmen von  $V_c$  bei ganz unveränderten Drucken und Schlagvolumina abzulesen ist (Abb. 8).

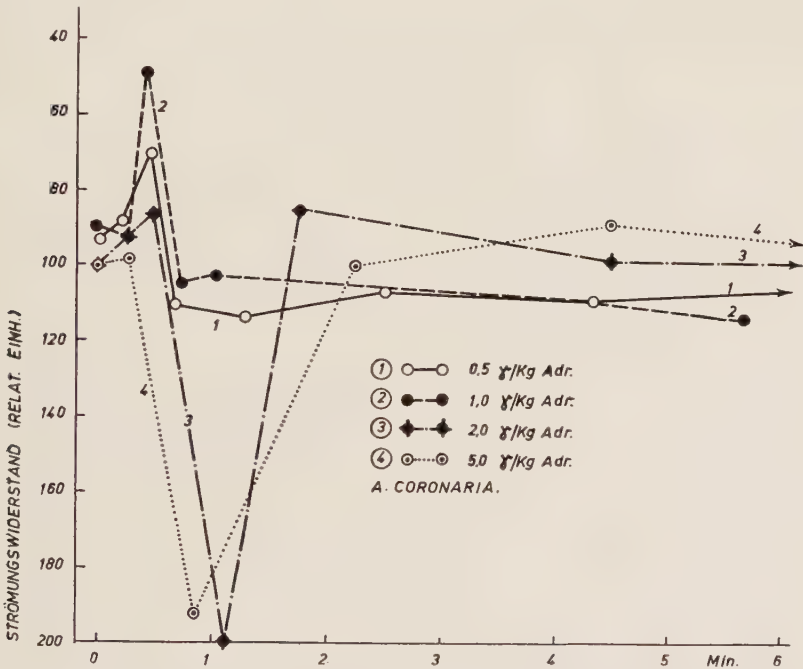


Abb. 7. Berechnung der prozentualen Strömungswiderstände, bezogen auf den Anfangswiderstand bei Versuchsbeginn, bei 4 Injektionen mit steigenden Dosen Adrenalin. Hund 18 kg, 24. 1. 52.

Berechnet man die Strömungswiderstände bei wachsender Dosis Adrenalin, so sieht man sehr eindrucksvoll, wie eine dilatierende Wirkungskomponente immer stärker von einer konstringierenden überlagert wird, wie also die Zacke der primären Widerstandsabnahme aus Abb. 6 durch eine primäre Widerstandszunahme verdrängt wird (Abb. 7). Freilich bleibt gegen Ende der Reaktion gerade auch bei hohen Dosierungen eine Widerstandsabnahme zurück, die wohl sicher auf kapilläre Effekte als Folge des vergrößerten Stoffwechsels bezogen werden darf. Noradrenalin verhält sich hier wie auch sonst am Kreislauf grundsätzlich ganz gleichartig wie Adrenalin. (Beide unterscheiden sich, wo immer wir ihre

elementaren Reaktionen untersuchen, nur in quantitativer Hinsicht voneinander!)

Es hat wenig Sinn, Dutzende solcher Reaktionen auszurechnen. Die 42 von uns berechneten Reaktionen geben ein so buntes und die Dinge in keiner Weise klärendes Bild, daß wir mit der allgemeinen Feststellung abschließen können, daß die mehrfachen antagonistischen Mechanismen konstringierender und dilatierender Art sich auch bei Ausschaltung der Druckänderungen wiederfinden.

### b) Primär dilatierende Wirkung von Adrenalin

Auf der Suche nach den Mechanismen der Adrenalin- und Noradrenalinwirkung bedürfen die konstriktorischen Wirkungen, die nach unseren und Doerners Material und in einem gewissen (freilich scheinbaren) Ge-

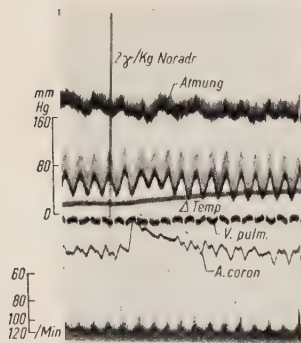


Abb. 8

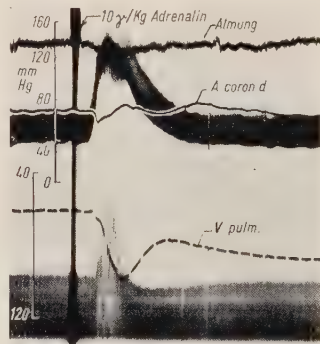


Abb. 9

Abb. 8. Reine Dilatation auf 2  $\mu$ /kg Noradrenalin. Oben die Atmung (Inspiration nach oben, elektrisch registriert), darunter der Blutdruck mit trägen Wellen, die rektokutane Temperaturdifferenz (Haut kühler nach oben), das Stromvolumen der V. pulmonalis (Zeitunterbrechung 8/min) und der Koronarie. Unten die Herzfrequenz als Ordinate. Hund 22,5 kg, 2. 3. 51.

Abb. 9. Effekt einer plötzlich einsetzenden Bradykardie auf das Stromvolumen der A. coronaria. Oben Atmung, das Stromvolumen der Koronaria ist in den Blutdruck hineingeschrieben und retuschiert, unten 8/min unterbrochen. Stromvolumen der A. pulmonalis und Herzfrequenz. Hund 22,5 kg, vom 25. 4. 51.

gensatz zu Meier u. Mitarb.<sup>50, 52</sup> bei den niedrigen Dosen, insbesondere des Noradrenalins, am deutlichsten sind, einer besonderen Erklärung wohl kaum. Sie entsprechen ja der klassischen Hypothese von der vaso-konstriktorisch erregenden Wirkung des Sympathikus und des Adrenalins.

Die dilatierende Wirkung jedoch muß auf zufällige Effekte geprüft werden, von denen oben außer der druckpassiven Mehrdurchströmung für das Herz eine relative Steigerung der Diastolenzeit und eine Art Herzmassage aufgeführt wurden. Diese Ursachen können jedoch als allein wirksam ausgeschlossen werden. Es kommt nämlich auch dann zu Vermehrungen des Stromvolumens, wenn wir keine deutlichen Änderungen von



Blutdruck, Herzfrequenz oder Druckamplitude (Schlagvolumen) sehen. (Abb. 5 a und 8). Solche Reaktionen sind freilich relativ selten. Die Regel ist, daß Steigerungen von  $V_c$  mit Steigerungen des Drucks, Senkung der Frequenz oder Steigerung der Blutdruckamplitude, also wahrscheinlich des Schlagvolumens, einhergehen. Trotzdem sind die, wenn auch wenigen Reaktionen nach Art der Abb. 5 a und 8 deshalb so wesentlich, weil hier Steigerungen des Stromvolumens sichtbar sind, die auf keinen der in der Einleitung bezeichneten sekundären Faktoren zu beziehen sind, insbesondere auch nicht auf die Leistung, also den Stoffwechsel des Herzens. Zum gleichen Schluß kommen wir übrigens auch bezüglich der wesensgleichen Zunahme von  $V_p$  peripherer Gefäße, über die unten ausführlich gesprochen wird. Wir haben also eine primär dilatierende Adrenalinwirkung vor uns. Diese Dilatation betrifft irgend welche und nicht unbedingt die arteriellen Strömungswiderstände.

### c) Reflektorische Ursachen einer Dilatation

Auf der Suche nach Ursachen der Stromvolum-Steigerung stoßen wir zunächst auf die Möglichkeit einer reflektorischen Hemmung des sympathischen Gefäßtonus. Daß solche Hemmungen existieren ist gewiß. Adrenalin blockt die sympathische Übertragung<sup>7, 8, 45, 48, 49, 57</sup> und senkt die spontane Aussendung von Impulsen aus sympathischen Ganglien<sup>2, 47, 48, 49</sup>, und zwar mehr als es der begleitenden Blutdrucksteigerung entspricht<sup>47</sup>. In Abb. 9 ist ein Fall dargestellt, wo dieser Mechanismus vermutet werden könnte. Die Senkung des Sympathikustonus ist freilich hier nicht direkt nachweisbar. Das ginge nur durch eine synchrone Beobachtung von koronarem Stromvolumen und zentrifugalen sympathischen Impulsen in Herznerven, ein Vorgehen, das durch die Störungen, welche die Stromuhr bei der Registrierung der Impulse macht, noch nicht durchführbar ist. Wenn aber eine plötzliche Bradykardie einsetzt, so wissen wir aus allen Beobachtungen am peripheren Kreislauf, daß diese Bradykardie mit einer sofortigen Abnahme des Gesamt-Strömungswiderstandes einhergeht. In Abb. 9 wird eine Tendenz des koronaren Stromvolumens zur Verminderung sofort in eine Tendenz zur Zunahme verkehrt, sobald die Bradykardie einsetzt. Man kann die begleitende Hemmung sympathischer Impulse geradezu an dem synchronen Einsatz der beiden Eingriffe ablesen. Wie die Bradykardie ausgelöst wird, ist dabei übrigens ganz belanglos. Der Effekt, der sicher immer eine gewisse Rolle spielt, ist gleichwohl einer von vielen; denn wir finden Steigerungen von  $V_c$  auch ohne Bradykardie oder bei Tachykardie.

Die auslösenden Ursachen der Bradykardie könnten ein Depressorreflex einerseits, ein *Bezold-Jarisch*-Reflex andererseits sein, die beide von einer Sympathikushemmung begleitet sind. Eine Ausschaltung des Herzsympathikus selbst macht bekanntlich nur eine geringe Bradykardie<sup>54</sup>, so daß Sympathikushemmung als Ursache der Bradykardie und damit als Gegenstand unserer Betrachtung fortfällt.

Die zahlreichen Fälle, wo eine Steigerung des koronaren Stromvolumens mit einer Senkung des System-Blutdrucks einhergeht (Typ 1, Abb. 3, Tab. 2) können nun keinesfalls depressorische Reflexe darstellen. Wenn überhaupt Reflexe vorliegen, können es nur *Bezold-Jarisch*-Reflexe oder ähnlich geartete Reflexe aus unbekannten Receptorengebieten sein, wie sie *Doerner*<sup>13</sup> vermutet. Es fragt sich nun, ob solche Reflexe angenommen werden müssen oder ob wir mit bislang schon bekannten Mechanismen auskommen. Als einziger derzeit bekannter Mechanismus nicht reflektorischer Natur käme die ganglienhemmende Wirkung des Adrenalins in Frage. Doch dürfen wir hier schon darauf hinweisen, daß eine hemmende Komponente des Adrenalins am Wirkort selbst, also an der Gefäßwand- und Gefäßmuskelzelle, nicht aus der Betrachtung ausgeschlossen werden darf.

#### d) Adrenerge Natur des primärdilatierenden Effekts

Was den Mechanismus der Steigerung von  $W_c$  am Effektor anlangt, so könnte eine Hemmung des Sympathikustonus, es könnte auch eine

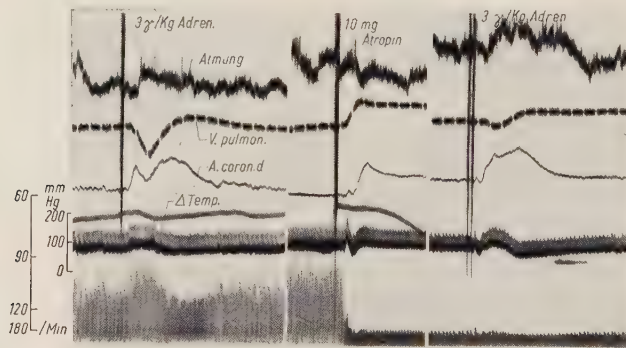


Abb. 10. Reaktion der A. coronaria auf 3  $\gamma$ /kg Adrenalin vor und nach 10 mg Atropin.  $\Delta$  Temp. ist die rectokutane Temperaturdifferenz, darunter der Blutdruck und die Herzfrequenz. Atropin macht Vasodilatation (V. pulmonalis und Temperaturkurven!) und sofortige Tachykardie. Die coronare Dilatation ist unbeeinflusst. Hund 21 kg, vom 7. 3. 51.

Erregung von Vasodilatoren vorliegen. In dem Streit um Vasodilatoren haben ja soeben *Folkow* und *Gernandt*<sup>23</sup> Argumente für die Anwesenheit vasodilatierender Nerven beigebracht, die mir von allen bislang vorgebrachten die beweiskräftigsten zu sein scheinen, wenngleich sie das Dilemma bestehen lassen, wie an der Effektorzelle sowohl ein konstriktorischer als auch ein dilatorischer Effekt angreifen kann<sup>64</sup>. Die Vasodilatoren von *Folkow* und *Gernandt* sind wie die der meisten Voruntersucher anscheinend cholinerg, weil Atropin-empfindlich. Der hier beschriebene Effekt einer Zunahme des koronaren Stromvolumens durch Adrenalin, der nicht druckpassiv ist, ist aber atropinresistent (Abb. 10). Man wird ihn also nicht auf cholinerge Vasodilatation beziehen dürfen, da



er sonst wohl kaum quantitativ so gleichartig vor und nach Atropinisierung ablaufen würde. Er kann also nur ein echter adrenerger Prozeß sein. Es bleibt freilich fraglich, ob er an den Arterien, den Arteriolen oder den Kapillaren abläuft.

#### e) Plethysmogramme der Arterien

Man könnte versuchen, die Interferenz kapillärer und arterieller Effekte durch die hier verwandte Methode der Plethysmographie zu klären. Nun sind unsere Erfahrungen noch nicht sehr zahlreich. Insbesondere haben wir (was wir anstreben) bislang noch keine Kurven mit Plethysmogrammen und Stromuhrwerten am gleichen Koronargefäß geschrieben. Doch besitzen wir eine Reihe von Kurven, wo linke und rechte Femoralarterie gleichzeitig mit der Stromuhr und unserem Plethysmographen untersucht wurde. Abb. 5 gab ein solches Bild wieder. Man erkennt, daß einer Zunahme des Stromvolumens in der A. femoralis sinistra durchaus eine Verengung des Kalibers der A. femoralis dextra parallel gehen kann. Die Zunahme des Stromvolumens muß also wohl auf verminderte Widerstände der Arteriolen oder Kapillaren oder die Öffnung arteriovenöser Anastomosen bezogen werden. Der Versuch zeigt uns, daß aus einer Zunahme des Stromvolumens nicht auf einen dilatierenden Effekt an der Arterie geschlossen werden darf. Wir besitzen in unserem Material keinen Versuch, bei dem auf eine echte Dilatation großer Arterien nach Adrenalin oder Noradrenalin geschlossen werden könnte. Findet sich eine Erweiterung des Gefäßkalibers, so ist sie offenbar druckpassiv (Abb. 13, 14). Was für die peripheren Gefäße gilt, gilt uneingeschränkt auch für die koronaren Arterien. Auch hier finden wir, wenn druckpassive Erweiterungen ausbleiben, immer deutliche Einschränkungen der Gefäßweite (Abb. 11). Daneben findet sich nicht selten eine so geringe druckpassive Kaliberzunahme, daß die Gefäßweite offenbar durch verstärkte Wandspannung einen Teil des Zuwachses an Blutdruck kompensiert. Alle Versuche sprechen für eine primär konstringierende Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin auf alle koronaren Arterien.

Die Versuche zeigen mit aller Deutlichkeit, daß man die Änderungen der Ausschläge in Thermostromuhren nicht auf eine arterielle Kaliberänderung schlechtweg beziehen darf und daß, wie auch *Ganter*<sup>25</sup> feststellte, Adrenalin das Kaliber der Arterie verengert. Wir haben in unseren Versuchen keinen Fall, wo die Arterie sich anders als druckpassiv und zwar weniger als es dem Druckanstieg entspräche, erweitert! Wir meinen also, daß das Ergebnis von Stromuhrmessungen nur als Änderungen der Stromvolumina bezeichnet werden sollte. „Gefäßerweiterungen“ oder „Gefäßverengerungen“ trifft zwar als Bezeichnung für die integrale Strombahn zu, nicht aber für die Stelle, an der das Meßinstrument anliegt.

Die Versuche zeigen weiter, daß auch bezüglich der Gefäßkaliber periphere und koronare Arterien völlig gleichartig sich verhalten.

## f) Kapilläre Widerstandsänderungen

Wenngleich man die Zunahme der Stromvolumina in den geschilderten Fällen nicht als Folge arterieller Erweiterungen gelten lassen kann, so sind Effekte an Arteriolen und Kapillaren leider nicht durch unsere Methoden unterscheidbar. Wir haben nur indirekte Hinweise darauf, daß auch die kapillare Strombahn erheblich bei der Zunahme der Stromvolumina beteiligt ist. Diese Hinweise freilich stützen sich auf eine gewisse Kritik der Axonreflexe. Wenn eine Ansammlung von Stoffwechselendprodukten im Gewebe Axonreflexe auslöst, welche die Arteriolen erweitern (durch Hemmung des Sympathikus, Erregung von Vasodilatoren oder sonstwie), sind unsere Überlegungen hinfällig. Doch scheint uns so vieles gegen Axonreflexe dieser Art zu sprechen, daß wir eine Erörterung auf dieser hypothetischen Basis wagen wollen.

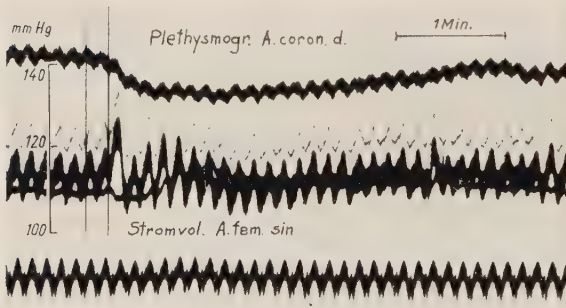


Abb. 11

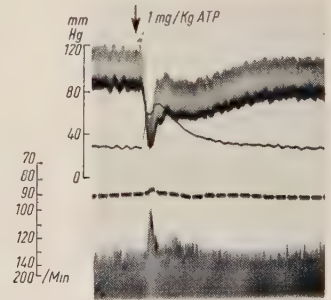


Abb. 12

Abb. 11. Plethysmogramm der A. coronaria (oben) auf 1  $\gamma$ /kg Adrenalin. Das Stromvolumen der A. fem. ist in den Blutdruck hineingeschrieben. Unten der Vorhofdruck. Hund 22,5 kg 28. 5. 52. Die Blutdruckamplitude ist durch einen größeren Blutverlust klein. Die hier beobachtete Konstriktion der Koronarie war vielleicht deshalb die größte aller unserer Versuche.

Abb. 12. Wirkung von 1 mg/kg Adenosintriphosphat auf Blutdruck und Koronarie (durchgehender Strahl). Unterbrochen (8/min) Volumen der V. pulmonalis; unten Herzfrequenz. Hund 20 kg 10. 5. 51.

Es fällt auf, daß in unserem Material Abnahmen des koronaren Stromvolumens  $V_c$  bei sinkendem Druck so gut wie gar nicht vorkommen, nicht einmal im Rahmen druckpassiver Senkungen. Auch findet sich als primäre Reaktion nie eine Abnahme von  $V_c$  bei Zunahme des Stromvolumens der Extremitäten. D. h.: wenn der Gesamt-Strömungswiderstand sinkt, dann steigt niemals der koronare Strömungswiderstand, sondern er sinkt auch. Wir finden sogar — was ja Ausgangspunkt unserer ganzen Untersuchung war — daß die koronare Strombahn sich sehr viel stärker erweitert als jede beliebige periphere. Solche Abnahmen des koronaren Strömungswiderstandes, die das Maß der mittleren Abnahme aller peripherer Strömungswiderstände übertreffen, also z. B. Steigerung von  $V_c$  bei sinkendem arteriellem Druck hervorrufen, halten wir für vorwiegend kapillär bedingt.



Diese Annahme leitet sich aus folgender Überlegung ab: Wenn die koronare Strombahn einen relativ kurzen arteriellen Weg, also ein relativ kleines  $W_a$  gegenüber  $W_k$  hat (vgl. S. 85), so kann keine gleichmäßige Senkung der arteriellen Widerstände am Herzen eine stärkere Zunahme von  $V_c$  machen als an anderen Kreislaufteilen. Im Gegenteil: Am Herzen müßte die Konstanz von  $W_k$  gerade den Effekt machen, den wir nicht beobachten: eine relative Senkung von  $V_c$ , da sich der Gesamt Widerstand  $W_c$  der koronaren Bahn prozentual weniger senken müßte als der arterielle Druck.

Weiter reagiert die koronare Strombahn ungewöhnlich stark auf alle Stoffe, die als kapillar-aktive Stoffe bekannt sind. Wir haben zahlreiche Versuche mit Adenosin triphosphorsäure\* (ATP) gemacht. Abb. 12 gibt ein Beispiel. Auch Adenylsäure wirkt so, z. B. in dem Präparat Laevadenyl\*\*; auch eine Jod-Novocain-Verbindung (Novocajod)\*\*\* und Acetylcholin steigerten  $V_c$  ausgesprochen, und zwar bei sinkendem Druck. Dasselbe ließ sich von anderen Versuchssubstanzen sagen, die noch in Erprobung sind. Auch Periston machte beim Hund Drucksenkungen mit starker Zunahme von  $V_c$ . Alle diese Stoffe wirken daher wahrscheinlich über kapilläre Dilatationen, die sich, wegen des prozentualen hohen Anteils von  $W_k$  an  $W_c$  ( $W_c = W_k + W_a$ ), am Koronarkreislauf besonders stark ausprägen.

Man sieht daher bei steigender Herzarbeit nach Adrenalin und Noradrenalin, insbesondere mit zunehmendem Schlagvolumen und steigender Frequenz, eine erhebliche sekundäre Zunahme von  $V_c$ , der eine entsprechende Zunahme peripherer Stromvolumina nicht mehr parallel geht (Abb. 13). Wir glauben, daß hier ein kapillärer Kataboliteneffekt vorliegt, der sich am koronaren Kreislauf besonders leicht bemerkbar macht.

Speziell bei ATP in Abb. 12 erkennt man die vor der Drucksenkung einsetzende Zunahme von  $V_c$ . Dies deuten wir so, daß das Kapillargebiet des Herzens als Erstes erweitert wird und vor einer allgemeinen Reaktion des Kreislaufs reagiert. Es folgt eine tiefe Drucksenkung mit Bradykardie, also ein Reflex nach Art des *Jarisch-Bezold*-Reflexes, der dann mit verlängerter Dauer der Zunahme von  $V_c$  einhergeht, so daß sich ein kapillärer und ein reflektorischer Effekt überlagern.

#### 6. Die Interferenz der Effekte. Wirkung variiert Adrenalindosen

Versuchen wir abschließend, an den mit steigender Dosis von Adrenalin sich ändernden Effekten die Interferenz der hier beschriebenen Mechanismen abzulesen und die Kurven zu deuten. Abb. 13 und 14 geben Versuche mit hohen Dosierungen wieder, die als typisch betrachtet werden

\* Präparat der Zellstoffwerke Mannheim-Waldhof.

\*\* Präparat der Fa. Boehringer, Mannheim.

\*\*\* Präparat der Chemischen Fabrik Tempelhof, Preuß & Temmler.

Wir danken den 3 Firmen für ihre Unterstützung.

dürfen, wenngleich Variationen aller Art gegen dies „typische“ Verhalten beobachtet werden können. Doch enthalten die Variationen nichts grundsätzlich anderes als diese Beispiele. Betrachten wir zunächst das Adrenalin. Schon die kleinste Dosis von  $0,1 \gamma/\text{kg}$  machte in dem Fall der Abb. 13 eine erhebliche Steigerung von  $V_c$ , die deutlich in 2 Phasen verläuft, wie das Abb. 13 für eine sehr viel höhere Dosis grundsätzlich

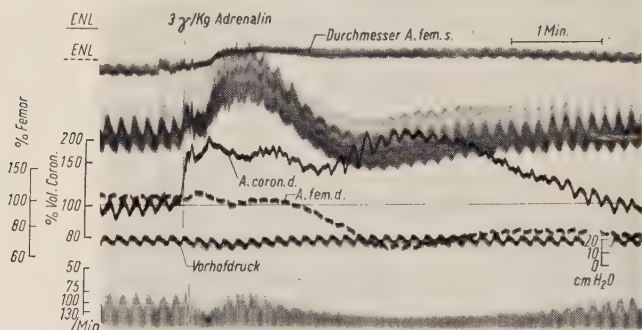


Abb. 13. Wirkung von  $3 \gamma/\text{kg}$  Adrenalin. Hund 24,5 kg, 19. 5. 52.

gleichartig zeigt. Die erste Phase ist offenbar auf den primären druckunabhängigen Dilatoreffekt des Adrenalins zu beziehen. Er tritt bei unveränderten Frequenz- und Blutdruckwerten ein, überdauert aber auch

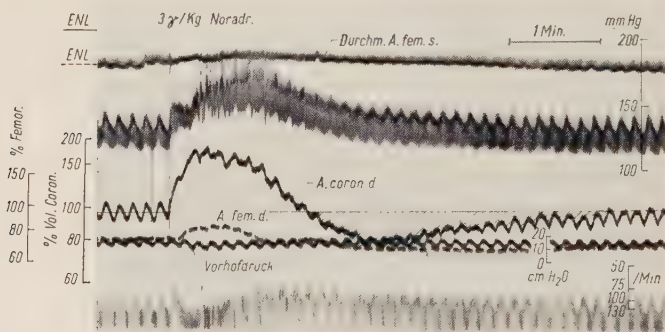


Abb. 14. Wirkung von  $3 \gamma/\text{kg}$  Noradrenalin, dasselbe Tier wie Abb. 13.

die Tachykardie und Blutdrucksenkung. Die zweite Phase geht mit Steigerung der Frequenz und des Schlagvolumens, also mit vermehrtem Stoffwechsel, einher und kann also auf die Rechnung katabolitischer Kapillarerweiterung gesetzt werden. Die Peripherie verhält sich vorwiegend den Koronarien antitab; das Volumen der Femoralarterien zeigt eine primäre Verengung, die aber wohl z. T. oder ganz druckpassiv ist, da der Druck sinkt. Erhöhung der Dosis auf  $1,0 \gamma/\text{kg}$  machte vorwiegend Vasokonstriktion



tion in der Peripherie und begleitenden Blutdruckanstieg, läßt aber die zwei dilatorischen Phasen in  $V_c$  bestehen, steigert sie nur beide. Der katabolitische Effekt ist deutlicher, der Systemblutdruck sinkt unter die Norm, trotz steigender Schlagvolumina und Frequenzen, ein Zeichen, daß in zahlreichen anderen Gefäßgebieten auch Vasodilatationen eingesetzt haben, deren Mechanismus schwer angebbbar ist. Die erste Phase hat eine sich überlagernde druckpassive Komponente. Die hohen Dosen (3  $\gamma$ /kg) lassen in Abb. 13 die zweite Phase sich deutlicher absetzen. Völlig parallel damit ist aber auch die Frequenz des Herzschlags deutlicher in zwei tachykarde Phasen geschieden. Die bradykarde Zwischenphase ist wohl das Durchschlagen eines Depressorreflexes, der sich dann auch in einer Verminderung des Herzstoffwechsels und damit der Durchblutung kundgibt. Doch mag auch der zu dieser Zeit exzessive intramurale Druck die Koronardurchblutung passiv stärker drosseln. Ein druckpassiver Vorgang ist sehr stark überlagert. Die Femoralarterie wird druckpassiv erweitert, doch nur sehr wenig: Sie hat ihre Wandspannung offensichtlich erhöht (oberste Kurve der Abb. 13). Die Zunahme des Blutdrucks im Maximum der Adrenalinwirkung hätte, entsprechend den Pulsamplituden, sonst ganz andere Zunahmen des Arterienmessers erzwingen müssen. Die Abnahme des Stromvolumens in der Femoralis in der zweiten Phase von  $V_c$  ist bemerkenswert und nicht allein druckpassiv. Die nachlassende druckpassive Dilatation wird von einem überdauernden Konstriktionseffekt abgelöst.

Das Noradrenalin zeigt demgegenüber in allen Dosierungen eine abgeschwächte erste Phase echter Dilatation, eine fehlende zweite Phase an deren Stelle eine schwache Verminderung von  $V_c$  tritt (Abb. 14). Doch fehlt dementsprechend die Tachykardie und Steigerung der Druckamplitude (des Schlagvolumens), also des Herzstoffwechsels. Der dilatierende Effekt ist vorwiegend druckpassiv. Doch sind die Unterschiede zum Adrenalin nicht in allen Versuchen so deutlich. Insgesamt ist die Wirkung des Noradrenalins stärker durch sekundäre Faktoren, z. B. durch Blutdruck und Systolen-Diastolen-Verhältnis, bestimmt als die des Adrenalins, wobei die geringere Steigerung der Herzarbeit (Druckamplitude, Frequenz) sehr wesentlich zu sein scheint, so daß in der zweiten Phase der Wirkung die konstriktorische Wirkung durchschlägt.

## 7. Besprechung der Ergebnisse

### a) Zusammenfassung der experimentellen eigenen Befunde

1. Die koronaren Stromvolumina  $V_c$  ändern sich auf Adrenalin und Noradrenalin in quantitativ verschiedener, qualitativ aber grundsätzlich gleichartiger Weise.

2. Die Wirkungen sind nur durch Interferenz mehrerer elementarer Mechanismen zu erklären.

3. Die Wirkungen von Adrenalin und Noradrenalin auf koronare Gefäße und Gefäße der Extremitäten unterscheiden sich nicht einmal quantitativ in allen Fällen; sie sind nur bezüglich der Dosisabhängigkeit und der Belastung des Herzens durch Mehrarbeit unter Adrenalin und Noradrenalin voneinander verschieden.

4. Die primäre Wirkung auf die Koronararterien im Arterienplethysmogramm ist eine Konstriktion, analog der Wirkung auf die Femoralarterie.

5. Mit Stromuhrmethoden lassen sich Änderungen an Arterien, Arteriolen und Kapillaren nicht unterscheiden. Änderungen im Widerstand der kapillaren Strombahn sind sehr wahrscheinlich maßgebend beteiligt.

6. Die tatsächlich beobachtete Zunahme von  $V_c$  fällt z. T. mit einer reflektorischen Bradykardie zusammen und wird als Hemmung sympathischer Vasokonstriktionen gedeutet.

7. Der Strömungswiderstand ändert sich unabhängig vom Blutdruck 2-phasisch, nimmt meist erst zu, dann ab, bei einer flüchtigen primären Abnahme. Doch verhalten sich Koronarien und periphere Gefäße auch hier gleichartig.

8. Es gibt eine Zunahme des koronaren und peripheren Stromvolumens durch Adrenalin, schwächer auch durch Noradrenalin, die nicht druckpassiv oder sonst Folge mechanischer, kardialer Faktoren ist, sondern auf einen dilatierenden Effekt des Adrenalins bezogen werden muß. Der Effekt kommt nicht durch cholinerge Vasodilatoren zustande, denn er ist atropinresistent.

#### b) Vorschlag einer theoretischen Deutung

Es scheint uns, daß diese Effekte sich am einfachsten unter folgenden Annahmen deuten lassen: 1. Es besteht kein grundsätzlicher Unterschied im Verhalten der koronaren und aller anderen peripheren Strombahnen; der Sympathikus verengt also in der Regel auch die koronare Strombahn.

2. Praktische Unterschiede bestehen in erster Linie darin, daß die koronare Strombahn zufolge ihrer kurzen arteriellen Wege Änderungen der kapillaren Strömungswiderstände besonders stark anzeigt.

3. Der Einfluß des Herzstoffwechsels auf das koronare Stromvolumen  $V_c$  ist daher besonders groß. Jede Steigerung von Herzarbeit als Steigerung der Frequenz, des Schlagvolumens (der Druckamplitude) und des mittleren Blutdrucks meßbar, steigert daher  $V_c$  (Katabolitische Steigerungen von  $V_c$ ). Das Adrenalin hat auf diesen Stoffwechsel (aus dem  $O_2$ -Verbrauch meßbar) offenbar noch einen spezifisch steigernden Einfluß, der über die Frequenzwirkung hinausgeht<sup>18, 30</sup>.



4. Neben der katabolitischen Steigerung von  $V_c$  gibt es echte Hemmungen des sympathischen Konstriktorentonus bei depressorischen Reflexen, kenntlich an begleitender Bradykardie, die teils mit Blutdruckanstieg (pressosensible Reflexe), teils mit Blutdrucksenkung (Reflexe vom *Bezold-Jarisch*-Typ) einhergehen können. Solche Reflexe sind sattem bekannt, ihre Rezeptoren auch lokalisiert, und stellen daher keine zusätzliche, zur Erklärung des koronaren Verhaltens ad hoc eingeführte Annahme dar. Neben reflektorischen Hemmungen müssen Hemmungen des ganglionären sympathischen Tonus durch Adrenalin einerseits, durch steigenden Blutdruck andererseits, eine erhebliche Rolle spielen (s. o. S. 94).

5. Durch diese Mechanismen scheint das Verhalten auf höhere Dosen Adrenalin und Noradrenalin vollständig erklärt. Ihre wechselnden Anteile an diesem Verhalten bedürften weiterer Analyse.

6. Noradrenalin unterscheidet sich von Adrenalin sowohl dadurch, daß es die Ganglien 4mal weniger hemmt<sup>45</sup> als auch dadurch, daß es den Stoffwechsel des Herzens weniger durch Frequenzsteigerung und Schlagvolumensteigerung belastet (Abb. 14). Bezüglich des Stoffwechsels trifft das auch am Ganztier zu<sup>46\*</sup>. Die Steigerung von  $V_c$  verliert dadurch zwei besonders wirksame Mechanismen. Die periphere konstriktorische Wirkung tritt stärker hervor.

7. Die primär dilatierende Wirkung kann auf keinen der beschriebenen Mechanismen zurückgeführt werden.

8. Es wird angenommen, daß die primär dilatierende Wirkung ein peripherer Prozeß ist, bei dem die eine jede Erregung begleitende Hemmung noch praktisch allein wirkt. Es handelt sich also um ein Erregungs-Hemmungs-Gleichgewicht am peripheren, vasa len Wirkort, wahrscheinlich besonders intensiv an den Kapillaren. Auch in dieser peripher dilatierenden Wirkung ist Noradrenalin stärker als Adrenalin<sup>72</sup>, so daß dilatierender und konstringierender Effekt der beiden Stoffe in völliger Analogie bezüglich der Dosierung stehen.

### c) Einordnung der Theorie in die Befunde und Ansichten der Literatur

1. Bei dem Versuch, die vorliegenden Ergebnisse mit der Literatur in Einklang zu bringen, verwundert es zunächst, daß die offenbar so bunte Reaktion des Adrenalins so lange hat verborgen bleiben können. *Rein* hebt in seinen Befunden der Adrenalinwirkung auf Extremitätenarterien die konstringierende Wirkung hervor, betont allerdings, daß gemäß dem Mechanismus der kollateralen Vasokonstriktion das arbeitende Ge-

\* Freilich leugnen *Antal* und *Schleitzer*<sup>5</sup> die Stoffwechselsteigerung des Adrenalins überhaupt, doch kann dieser an der Ratte erhobene Befund die zahlreichen Beobachtungen am Herzen und am muskulären Tonus nicht widerlegen, da am ganzen Tier gearbeitet wurde und auch sonst bestenfalls Befund gegen Befund stände.

fäßgebiet sich nicht kontrahiere<sup>62</sup>. Es kann hier jedoch keine Rede davon sein, daß sich etwa nur in arbeitenden Gebieten eine Dilatation zeige. Freilich erweitern sich nach Befunden *Doerners*<sup>13</sup> in Übereinstimmung mit der alten Literatur vorwiegend die Muskelgefäße<sup>3, 6</sup>. Man wird sagen dürfen, daß diese Gefäße durch Gebiete ziehen, die niemals wirklich ruhen, vielmehr immer einen erheblichen Ruhestoffwechsel aufweisen, im Gegensatz zur Haut.

2. Daß Adrenalin und Noradrenalin auch die Koronarien verengern, wurde von *Lu* und *Melville*<sup>44, 53</sup> gefunden. Auch *Smith*<sup>70, 73</sup> findet an der isolierten Koronarie Verengung, freilich an der enggestellten Arterie Erweiterung. Hohe Dosen erweitern im Sinne echter Wirkungsumkehr, was sicher auf die Veränderung des Milieus zu beziehen ist, in dem sich diese isolierten Arterien befinden<sup>73</sup>.

3. Daß druckpassive und sonstige hämodynamische Faktoren das Verhalten der Koronarien nicht ausreichend klären, ist sorgfältig nachgewiesen<sup>17</sup>. Doch hat man in der deutschen Literatur bislang nicht dem phasischen Fluß durch die Koronarien und der Tatsache Rechnung getragen, daß er nur im linken, nicht im rechten Koronarsystem auftritt, also mit dem intramuralen Druck zusammenhängen muß<sup>33, 69</sup>.

4. Die Tatsache einer weitgehenden Parallelität zwischen Stoffwechsel und  $V_c$  ist mehrfach gefunden worden, wobei teils der  $O_2$ -Verbrauch direkt<sup>16, 18, 24, 30, 75</sup> teils die Frequenz und Arbeit beobachtet wurde<sup>15, 18, 20, 21, 31, 32, 42, 75</sup>. An ihr kann also ein Zweifel nicht mehr bestehen. Bemerkenswert ist dabei, daß auch bei fast unveränderter Frequenz noch eine Steigerung des  $O_2$ -Verbrauchs am Herzen in situ gefunden wurde, die mit einer Steigerung von  $V_c$  einherging<sup>18</sup>. Dieser Effekt kann nur katabolitisch sein. Zu fragen wäre freilich, ob er sich dann nur auf die Widerstände der kapillaren Strombahn auswirkt, oder in Form des *Fleischschen* Axonreflexes auch auf die Arteriolen vorgreift. Wir wollen das Problem hier nicht näher erörtern.

5. Die Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin auf die Koronararterien selbst wird also von diesem katabolitischen Effekt immer maskiert. Sie wird, am Gefäß direkt untersucht, als konstringierend beschrieben (s. o.,<sup>70</sup>). Das trifft offenbar auch für periphere Arterien und höhere Dosierungen zu<sup>13, 27, 51, 71</sup>.

6. Schwierig scheinen die Dinge freilich zu werden, wenn der Einfluß der Reizung oder Durchtrennung von Vagus und Sympathikus in Rede steht. Ohne Frage steigert z. B. Vagotomie  $V_c$  auch bei erzwungener konstanter Frequenz<sup>\* 4</sup>, ein Befund, der freilich nicht immer erhoben wird<sup>69</sup>. Wie schwierig aber solche Versuche heute noch zu deuten sind, mag folgender Hinweis beleuchten. *Gregg* und *Shipley*<sup>33</sup> zeigen eine Zunahme von  $V_c$  bei konstanter Frequenz unter Reizung des gemischten Herznerven. In einem Versuch aber, wo unter gleichen Reizbedingungen die

\* Änderungen bei Bradykardie erscheinen als banale katabolitische Effekte!



Frequenz nicht konstant gehalten war, sanken der Blutdruck und die Herzfrequenz ab, ein Zeichen also, daß die Reizung nicht etwa sympathische Reize, sondern vorwiegend depressorische Reflexe auslöste, die die Herzfrequenz vagal beeinflussten. Man wird aus so komplizierten Bedingungen kaum sehr viel über elementare Mechanismen schließen dürfen. Daß die „Koronarerweiterung“ bei Sympathikusreiz adrenerg ist, ist dann von *Gollwitzer-Meier* und *Krüger*<sup>29</sup> ausdrücklich festgestellt worden und geht auch aus der Wirkungslosigkeit des Atropins in unseren Versuchen und solchen der Literatur hervor<sup>15, 19, 20</sup>.

7. Aus Vergiftungen mit Atropin übrigens sollte man nicht zuviel schließen. Es hemmt auch den sympathischen Tonus merklich<sup>9</sup>. Daß es also  $V_c$  steigert, wie *Rein*<sup>59</sup> angibt, ist nicht erstaunlich. Es mag sogar direkt auf die Gefäße wirken! Es steigert  $V_c$  nach Sympathektomie freilich parallel der Frequenz<sup>19, 20</sup>.

#### d) Die Sonderstellung der primären Dilatation

Während all diese Befunde sich relativ mühelos verstehen und deuten lassen, macht die primäre Dilatation von Adrenalin und Noradrenalin zunächst Schwierigkeiten. In der Tat sehen wir nur 2 Möglichkeiten zu ihrer Deutung: Bislang unbekannte Reflexe oder eine (bislang nicht beachtete, wenngleich wohl bekannte) hemmende Wirkung des Adrenalins an seinem eigenen Wirkort.

Wir wollen, ehe wir eine Hypothese ad hoc machen, versuchen, mit den bislang bekannten und gesicherten Tatsachen zur Erklärung auszukommen. Wir schicken voraus, daß die primäre Dilatation eine Reaktion vieler Gefäßgebiete, nicht etwa nur oder vorwiegend der Koronarien ist. Auch in diesem Punkt benehmen sich die Koronarien wie jede andere Strombahn. Unsere Annahme ist die, daß Adrenalin und Noradrenalin in kleinster Dosis am Wirkort selbst hemmen, also dilatieren. Diese Annahme setzt voraus, daß diese Stoffe auch bei intraarterieller Injektion dilatierend wirken. Das ist nun offensichtlich nicht ohne weiteres der Fall. Es besteht, wie insbesondere *Doerner* gezeigt hat, eine erhebliche Diskrepanz zwischen der intravenösen und intraarteriellen Wirkung am Hund. Während nämlich bei intravenöser Injektion, bei kleinen Dosen von 0,1 bis 1,0  $\gamma$ /kg, die Stromvolumina vorwiegend zunehmen, sinken sie bei naher intraarterieller Injektion, steigen freilich bei Injektion in die obere Aorta. Nun ist zu bedenken, daß 3 Unterschiede zwischen intravenöser und intraarterieller Injektion bestehen: 1. Die Konzentration bei intravenöser Injektion ist bezüglich dessen, was in die Arterien gelangt, sehr viel kleiner. 2. Die Dauer bis zur Wirkung ist durch die größere Kreislaufzeit größer, also der Abbau weiter fortgeschritten. 3. Die Hemmung der Ganglien ist nur von den Venen oder der oberen Aorta möglich.

Nun wird aber ausdrücklich, und zwar von verschiedenen und sehr zuverlässigen Untersuchern, angegeben, daß sowohl Adrenalin als auch Nor-

adrenalin eine periphere Vasodilatation machen, wenn die Dosis hinreichend klein ist<sup>3, 10, 27, 51</sup>. Wir können in soeben erfolgten Versuchen am Hund, über die noch berichtet wird, diese Tatsache bestätigen. Dieser Befund besagt also, daß am peripheren Wirkort (der Muskelzelle der Arterien, der Kapillarwand), Adrenalin selbst biphasisch wirkt. Die dilatierenden Dosen sind 0,05 bis 0,1  $\gamma$ /kg; der Befund ist bislang nur bei Katze<sup>51</sup> und Kaninchen<sup>10, 27</sup>, am Menschen etwas indirekt, nämlich plethysmographisch für Muskelgefäße erhoben<sup>3, 6</sup>. Sollte es sich erweisen, daß dieser direkt dilatierende Effekt des Adrenalins (der für Noradrenalin sehr viel schwächer ist), die Befunde an Hunden restlos erklärt, sollten m. a. W. die Dosisabhängigkeiten bei intravenöser und intraarterieller Injektion entsprechend gefunden werden, würde sich die Suche nach weiteren Mechanismen zur Aufklärung der primär dilatierenden Adrenalinwirkung erübrigen.

Es bliebe auf jeden Fall der sicher vorhandene doppelsinnige Effekt des Adrenalins auf die Durchblutung aufzuklären. Die Annahme, es handle sich um eine Aktivierung von Vasodilatoren des Sympathikus, liegt auf der Hand. Doch scheint es uns aus Gründen, die wir andernorts dargelegt haben, sehr schwierig, eine echte antagonistische Innervation durch Konstriktoren und Dilatoren am selben Gefäß anzunehmen<sup>64</sup>. Es scheint uns notwendig, entweder verschiedene Angriffsorte der dilatierenden und konstringierenden Wirkung oder einen grundsätzlich anderen Mechanismus zu postulieren.

Von Allen, Barcroft u. Edholm<sup>3</sup> ist vermutet worden, die Dilatation sei kapillär. Wir vermuten das zwar auch, doch nur für die sekundäre Dilatation. Für die primäre sind wir nicht so sicher. Doch konstringiert Adrenalin die Kapillare in hoher Konzentration, so daß auch bei kapillärem Angriff der primären Dilatation die biphasische Wirkung am gleichen Ort zu erklären bliebe. Für eine kapilläre Wirkung spricht, daß nach Rein Adrenalin am arbeitenden Muskel nicht mehr wirkt, was ja wohl nur katabolitisch, also kapillär, verursacht sein kann. Es sprechen eigene, noch nicht veröffentlichte Versuche unseres Heidelberger Laboratoriums (Oberdorf u. Schaefer) dafür, daß eine strömungscalorimetrisch gemessene Dilatation nach Adrenalin kapillär ist. Es sprechen Analogien dafür, daß Adrenalin universell hemmend wirkt, auch wo es erregt.

Diese letzte Analogie aber stammt aus folgenden Überlegungen und Tatsachen: Wir haben am Beispiel des Acetylcholins und der Cholinesterase nachgewiesen, daß das Substrat in allen Konzentrationen und an allen Fermentarten hemmt, daß diese Hemmung auch für andere Substrate, nicht nur Acetylcholin, gilt<sup>37, 39</sup>. Wir haben ferner gefunden, daß die Cholinesterase ein gutes Modell der Erregungsvorgänge ist<sup>38</sup>. Wenn es so ist, wie die Kinetik der Cholinesterase anzeigt, daß jede Spaltung „durch das Tor der Hemmung geht“ und also auch jede Erregung von einer Hemmung begleitet sein muß, hängt Eintritt und Ausmaß der Erregung und Hemmung nur von den kinetischen Grundkonstanten der Gleichgewichtsreaktion am Wirkort ab. Würde z. B. Adrenalin erst hem-



men und d a n a c h eine adrenerge Zelle aktivieren, so ist das Ausmaß von Hemmung und Aktivierung nur von der Konzentration des Adrenalins und der Geschwindigkeit seiner Spaltung abhängig. Ist letztere klein, die Gleichgewichtskonstante der Hemmung aber groß, so resultiert unter bestimmten Umständen bei kleinen Konzentrationen an einem adäquaten Gedankenmodell eine Hemmung, die erst bei höheren Konzentrationen in Erregung umschlägt, durch konkurrierende Substanzen aber wieder in überwiegende Hemmung verwandelt werden kann (Adrenalin-Umkehr). Diese Hypothese hat folgende Konsequenzen: 1. Sie erklärt die Effekte, die man bislang Vasodilatoren zuschrieb, ganz oder teilweise. Was dem Adrenalin recht ist, ist dem Sympathikus billig. Es ist also zu erwarten, daß jede natürliche (also schwache) sympathische Innervation mit Vasodilatation mindestens in den Gefäßen beginnt, deren adrenerge Rezeptoren\* die entsprechenden dilatierenden Adrenalinreaktionen zeigen (Versuche von *Folkow* und *Gernandt*). 2. Sie erklärt die Adrenalin-dilatationen ohne weitere Hypothesen. 3. Sie läßt Adrenalinwirkung, Acetylcholinwirkung und Erregung an anderen Membranen beliebiger Art unter gleichen kinetischen Gesichtspunkten verstehen. 4. Sie macht verständlich, daß alle Überträger an allen Rezeptoren wirken, nur in dem durch die chemischen Affinitäten und Reaktionskonstanten bestimmten verschiedenen Ausmaße. 5. Sie läßt die Unterschiede zwischen Adrenalin und Noradrenalin als solche in den kinetischen Grundkonstanten der Erregungs- und Hemmungsreaktion verstehen, ähnlich wie das für die Cholinesterase und Acetylcholin und andere Cholinester zutrifft.

Eine im formalen ähnliche Hypothese haben *Ahlquist*<sup>1</sup> und *Burn* und *Robinson*<sup>10</sup> aufgestellt. Hypothesen dieser Art vermeiden jede Annahme einer echten antagonistischen Innervation der Effektorzelle, geben aber trotzdem die Möglichkeit der Regelung, da Erregung und Hemmung des Adrenalins durch Agenzien (z. B. Stoffwechselendprodukte) grundsätzlich verschieden beeinflusbar sind.

Wenn wir nicht gewillt sind, diese Hypothese anzunehmen, an deren Ausbau wir z. Zt. experimentell arbeiten, bleibt nur die Annahme, daß Adrenalin auf verschiedene Teile des Kreislaufs verschieden wirkt, auf Kapillaren z. B. dilatierend (wobei die konstriktorischen als sekundär anderweitig zu erklären wären), auf bestimmte Arterien konstringierend. Letzten Endes wird damit aber das gleiche Problem in etwas anderer Fassung gestellt. Es lautet dann, wie Adrenalin an einem Gefäß diese, am anderen jene Wirkung haben könne. Auch hier dürfte die Lösung prinzipiell gleichartig aussehen wie bei unserer Hypothese.

Es bleibt weiteren Untersuchungen überlassen festzustellen, 1. welche weiteren Bestätigungen die Hypothese echter ambivalenter Wirkung des Adrenalins findet; 2. ob die Annahmen besonderer Reflexmechanismen, die auf Adrenalin dilatierend wirken, nunmehr überflüssig sind oder

\* Unter „Receptor“ ist hier das Molekül der Zellmembran verstanden, welches mit Adrenalin (oder allgemeiner gesagt mit einem Wirkstoff) reagiert und die Wirkung auslöst.

weiter experimentell erhärtet werden müssen. Doch sind das Probleme, welche alle Gefäße betreffen. Die solange vertretene Ansicht einer Sonderstellung der Koronarien aber erscheint wohl ohne Frage unnötig geworden zu sein.

#### *Zusammenfassung*

1. An Koronararterien des Hundes werden in 157 Versuchen bei 34 Tieren die Stromvolumina mit der Rein'schen Thermostromuhr und die Arterienweite plethysmographisch registriert und mit Änderungen großer peripherer Gefäße (V. pulmonalis, A. und V. femoralis) verglichen. Die Änderungen der Strömungswiderstände werden berechnet.

2. Einzelheiten der Ergebnisse sind auf S. 99 ff. schon zusammengefaßt. Es zeigt sich, daß die Koronararterien sich grundsätzlich gleichartig verhalten wie periphere Gefäße. Die Koronarien selbst verengen sich oder erweitern sich etwas druckpassiv. Die Zunahmen der Stromvolumina werden als kapilläre Effekte oder Hemmung des Konstriktorentonus gedeutet.

3. Es gibt eine Zunahme des Stromvolumens bei koronaren (wie bei peripheren) Gefäßen auch bei unveränderter Herzleistung und konstantem Blutdruck. Diese „primäre Dilatation“ auf Adrenalin und Noradrenalin ist ein wahrscheinlich rein peripherer Effekt, findet sich auch bei direkter intraarterieller Injektion und wird als Hemmungsreaktion am Angriffsort des Adrenalins bzw. Noradrenalins angesehen. Der Effekt wird in Analogie zur Hemmung des Acetylcholins an der Cholinesterase gesetzt. Er ist eine Folge der spezifischen Reaktionskinetik des Wirkstoffs Adrenalin bzw. Noradrenalin.

4. Die primäre Dilatation der Adrenalinkörper ist atropinresistent und adrenerg.

5. Adrenalin und Noradrenalin wirken qualitativ gleichartig; sie unterscheiden sich aber in der Größe der Hemmungskomponente, die beim Adrenalin stärker ist.

6. Die Unterschiede im Verhalten der Koronarien gegenüber Gefäßen der Körperperipherie werden unter anderem damit erklärt, daß die arterielle Strombahn bei den Koronarien besonders kurz, die kapilläre Bahn aber normal lang ist. Dadurch wirken sich kapilläre Widerstandssenkungen durch Katabolite am Herzen besonders stark auf eine Zunahme des koronaren Stromvolumens aus. Daher stammt die sehr starke Abhängigkeit des koronaren Stromvolumens vom Stoffwechsel. Körper der AdenosinGruppe steigern das koronare Stromvolumen besonders stark. Auch unterliegt das Herz besonders stark reflektorischen Änderungen des Sympathikustonus, da es sehr reichlich sympathisch versorgt ist.

7. Als Mechanismen, welche das koronare Stromvolumen bestimmen, interferieren also die folgenden miteinander: a) Änderungen der Arterienweite; b) Änderungen des intramuralen Drucks und der Hämodynamik des Herzens; c) Änderungen des Blutdrucks; d) Änderungen des Herzstoffwechsels und damit der Kapillarweite; e) Änderungen des Sympathikustonus durch Block oder Bahnung der Ganglien oder durch Reflexe; f) primär dilatierende Adrenalinwirkungen am Konstriktor-Muskel der Gefäßwand; g) eventuelle direkte Angriffe des Adrenalins am Herzstoffwechsel.

8. Eine grundsätzliche Sonderstellung der Koronarien bezüglich ihrer Reaktion gegen Adrenalin und Sympathikusreiz wird nicht anerkannt.

#### *Summary*

The diameter of the coronary arteries of dogs diminishes as a rule under epinephrine and norepinephrine. The coronary flow volume varies, dependent on numerous factors as reflexes, metabolism and a primary dilating action of epinephrine. As a whole, coronary vessels react in principle in the same way as other vessels.



## Résumé

Le diamètre des artères coronaires du chien diminue sous l'influence de l'adrénaline et de la noradrénaline. Le volume du courant coronaire varie en dépendance de nombreux facteurs (réflexe, métabolisme et une action primaire dilatante de l'adrénaline). En somme, les vaisseaux coronaires réagissent par principe comme tous les autres vaisseaux.

## Schrifttum

- 1 Ahlquist, R., Amer. J. Physiol. **153** (1948): 586 — 2 Alexander, R., Amer. J. Physiol. **143** (1945): 698 — 3 Allen, W. J., H. Barcroft u. O. G. Edholm, J. Physiol. **105** (1946): 255 — 4 Anrep, G. V. u. H. N. Segall, Heart **13** (1926): 239 — 5 Antal, J. u. R. Schleinzer, Pflügers Arch. **244** (1941): 499 — 6 Barcroft, H. u. H. Konzett, J. Physiol. **110** (1949): 194 — 7 Bülbring, E., J. Physiol. **103** (1944): 55 — 8 Bülbring, E. u. J. H. Burn, J. Physiol. **101** (1942): 289 — 9 Bürgi, S., Helvet. Physiol. Acta **3** (1945): 1 — 10 Burn, J. H. u. J. Robinson, Brit. J. Pharmacol. **6** (1951): 110 — 11 Cohn, A. C. u. J. M. Steele, Amer. J. Physiol. **113** (1935): 654 — 12 Dale, H. H. u. A. N. Richards, J. Physiol. **63** (1927): 201 — 13 Doerner, J., Hab. Schrift, Gießen 1953 (mündl. Mitteilung) — 14 Duančić, Wl., Zschr. Kreisf.forsch. **34** (1942): 99 — 15 Eckenhoff, J. E., J. H. Hafkenschiel u. C. M. Landmesser, Amer. J. Physiol. **148** (1947): 582 — 16 Eckenhoff, J. E., J. H. Hafkenschiel, C. M. Landmesser u. M. Harmel, Amer. J. Physiol. **149** (1947): 634 — 17 Eckstein, R. W., M. Stroud III, C. V. Dowling u. W. H. Pritchard, Amer. J. Physiol. **162** (1950): 266 — 18 Eckstein, R. W., M. Stroud III, R. Eckel, C. V. Dowling u. W. H. Pritchard, Amer. J. Physiol. **163** (1950): 539 — 19 Essex, H. E., J. F. Herrick, F. C. Mann u. E. J. Baldes, Amer. J. Physiol. **133** (1941): 270 — 20 Essex, H. E., J. F. Herrick, E. C. Mann u. E. J. Baldes, Amer. J. Physiol. **138** (1943): 683 — 21 Essex, H. E., J. F. Herrick, E. J. Baldes u. F. C. Mann, Amer. J. Physiol. **138** (1943): 687 — 22 Fleisch, A. u. P. Weger, Pflügers Arch. **210** (1938): C 553 — 23 Folkow, B., B. E. Gernandt, Amer. J. Physiol. **169** (1952): 622 — 24 Foltz, E. L., R. G. Page, W. F. Sheldon, S. K. Wong, W. J. Tuddenham u. A. J. Weiß, Amer. J. Physiol. **162** (1950): 521 — 25 Ganter, G., Arch. Exper. Path. Pharmacol. **174** (1934): 1 — 26 Gauer, O. u. K. Kramer, Pflügers Arch. **242** (1939): 328 — 27 Girling, F., Amer. J. Physiol. **164** (1951): 400 — 28 Gollwitzer-Meier, K. L., K. Kramer u. E. Krüger, Pflügers Arch. **237** (1936): 639 — 29 Gollwitzer-Meier, K. L. u. E. Krüger, Pflügers Arch. **236** (1935): 594 — 30 Gollwitzer-Meier, K. L. u. E. Krüger, Pflügers Arch. **240** (1938): 89 — 31 Greene, Ch. W., Amer. J. Physiol. **132** (1941): 321 — 32 Green, H. D., R. Wegria u. N. H. Boyer, J. Pharmacol. **76** (1942): 378 — 33 Gregg, D. E. u. R. E. Shipley, Amer. J. Physiol. **141** (1944): 382 — 34 Gremels, H., Arch. exper. Path. Pharmacol. **182** (1936): 1 — 35 Grimson, K. S. u. T. C. R. Shen, Arch. int. Pharmacodyn. **63** (1939): 95 — 36 Groß, F., Helv. Physiol. Acta **7** (1949): C 43 — 37 Hardegg, W. u. R. Poche, Klin. Wschr. **1952**: 799 — 38 Hardegg, W., W. Raule, H. Schaefer, Acta Physiol. Scand. (in Druck) — 39 Hardegg, W. u. H. Schaefer, Pflügers Arch. **255** (1952): 136 — 40 Hochrein, M., Der Myokardinfarkt, Dresden u. Leipzig 1945: 210 — 41 Hochrein, M. u. J. Keller, Arch. exper. Path. Pharmacol. **156** (1930): 36 — 42 Katz, L. N., W. Wiese, K. Jochim, Amer. J. Physiol. **143** (1945): 479 — 43 Lepeschkin, Das Elektrokardiogramm, Dresden u. Leipzig, S. 802 — 44 Lu, F. C. u. K. I. Melville, J. Physiol. **113** (1951): 365 — 45 Lundberg, A., Acta Physiol. Scand. **26** (1952): 252 — 46 Lundholm, L., Acta Physiol. Scand. **21** (1950): 195 — 47 Marguth, H., W. Raule, H. Schaefer, Pflügers Arch. **254** (1951): 224 — 48 Marrazzi, A. S., Amer. J. Physiol. **127** (1939): 738 — 49 Marrazzi, A. S. u. R. N. Marrazzi, J. Neurophysiol. **10** (1947): 167 — 50 Meier, R. u. K. Bucher, Helv. Physiol. Acta **4** (1946): 69 — 51 Meier, E. I. u. F. Groß, Helv. Physiol. Acta **8** (1950): 424 — 52 Meier, R., F. Groß, E. Eichenberger, Helv. Physiol. Acta **7** (1949): 230 — 53 Melville u. F. C. Lu, J. Pharmacol. **99** (1950): 286 — 54 Mur-

- phy, Q., Amer. J. Physiol. **137** (1942): 727 — 55 Neuhaus, G., Verh. Dtsch. Ges. Kreisl.forsch. **1950**: 201 — 56 Nyboer, J., Circulation **2** (1950): 811 — 57 Posternak, J. M. u. M. G. Larabee, Helv. Physiol. Acta **6** (1948): C 62 — 58 Rein, H., Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. **1931**: 247 — 59 Rein, H., Zschr. Biol. **92** (1932): 101, 115 — 60 Rein, H., Arch. exper. Path. Pharmak. **174** (1934): 7 — 61 Rein, H., Pflügers Arch. **243** (1940): 329 — 62 Rein, H., Verh. Dtsch. Ges. Kreisl.forsch. **1941**, 9 — 63 Schaefer, H., Nauheim. Fortbild.Lehrg. **16**, (1951): 78 — 64 Schaefer, H., Acta Neurovegetativa **4** (1952): 201 — 65 Schaefer, H., E. Bleicher, F. Eckervogt, Pflügers Arch. **251** (1949): 491 — 66 Schmidt, W. u. H. Schaefer, Unveröffentlichte Versuche — 67 Schretzenmayr, A., Arch. exper. Path. Pharmak. **164** (1932): 383 — 68 Schretzenmayr, A., Klin. Wschr. I, **1936**: 625, 670 — 69 Shipley, R. E., A. Rotta, D. T. Gregg, W. H. Pritchard, Amer. J. Physiol. **133** (1941): 445 — 70 Smith, D. J., Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **73** (1950): 449 — 71 Smith, D. J., Amer. J. Physiol. **164** (1951): 86 — 72 Smith, D. J. u. J. W. Coxe, Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **75** (1950): 245 — 73 Smith, D. J., J. T. Syverton, J. W. Coxe, Circulation **4** (1951): 890 — 74 Spanner, R., Verh. Dtsch. Ges. Kreisl.forsch. **1952**: 257 — 75 Spencer, F. C., D. L. Merrill, S. R. Powers u. R. J. Bing, Amer. J. Physiol. **160** (1950): 149 — 76 Wick, H., Arch. exper. Path. Pharmak. **205** (1948): 490 — 77 Wiggers, C. J., R. Wegria, N. D. Nickerson, Amer. J. Physiol. **138** (1943): 491 — 78 Zinck, K. H., Klin. Wschr. II **1941**: 1032 — 129: 614

Aus dem Physiologischen Institut der Martin Luther-Universität  
Halle-Wittenberg (Direktor: Prof. Dr. med. B. Lueken)

## Untersuchungen über die Blutzusammensetzung und ihre Beziehungen zur vegetativen Tonuslage beim Hamster (*Cricetus cricetus* L.)\*

Ein Beitrag zur Physiologie des Winterschlafs

Von Paul Rath

Mit 7 Abbildungen

Eingegangen am 26. März 1953

Zahlreiche Beobachtungen lassen eine enge Beziehung zwischen dem Winterschlaf (WS) der Warmblüter und dem vegetativen Nervensystem vermuten. Dahin gehört die Tatsache des erleichterten Einsetzens des WS während des Tagesschlafes (TS) bei Fledermaus, Ziesel, Siebenschläfer, Igel (*Hall* 1832, *Horvath* 1878, 1880/1881, *Wyß* 1931, *Eisentraut* 1934, *Herter* 1934) sowie die Beobachtungen von *Berthold* (1837) und *Klaas* (1947), daß das Erwachen aus dem WS bei Haselmäusen z. B. in der Regel am Abend, d. h. zu Beginn der normalen Aktivitätsperiode dieser Tiere erfolgt. Dahin weisen ferner die gesteigerte Unempfindlichkeit des Atemzentrums gegenüber  $\text{CO}_2$  (*Endres* 1930, *Kayser* 1940, *Pembrey* u. *Pitts* 1899, *Stormont* u. Mitarb. 1939), sowie die Ergebnisse zentraler Ausschaltungsversuche von *Du Bois* (1896), *Merzbacher* (1903), *Adler* (1920, 1926). Da nach *Arbusow* (1952) Exstirpation der sympathischen Halsganglien bei Zieseln zu verfrühtem Einsatz des WS führt, *Bruman* (1922) durch Atropin winterschlafende Siebenschläfer zum Erwachen bringen konnte und *Suomalainen* (1943) am Igel eine Hypertrophie der Langerhans-Inseln während des WS nachwies, kann eine Beteiligung des vago-insulären Systems angenommen werden. Dazu paßt auch die überwiegend parasympathische Tonuslage, die im flachen und mitteltiefen WS an der Herzfrequenz, am Kreislauf, an den Pilomotoren, dem Enophthalmus und an der Pupille gefunden wird (*Horvath* 1878/79, *Valentin* 1857/88 u. a.). Im tiefen WS, an der Grenze der „zweiten Homoiothermie“, setzen sym-

\* Ich danke Herrn Prof. *Lueken* für die wissenschaftliche Unterstützung und Fr. *G. Berthold* für treue Mitarbeit bei der Durchführung der Versuche.



pathische Regulationsmechanismen wie Pilomotorenkontraktion, Anstieg von Herzfrequenz und Stoffwechsel, Verringerung der Pupillenreaktion auf Atropin und Ähnliches ein (Horvath 1878/79, Kayser 1950, Valentin 1857—88). Das Erwachen aus dem WS ist gekennzeichnet durch allgemeine Sympathicuserregung, wie enorme Steigerung von Herzfrequenz, Stoffwechsel, Vasokonstriktion im Hinterkörper (Du Bois 1896, Mareš 1895, 1914, Lyman und Chatfield 1950), emotionelle Wildheit besonders beim Hamster (Barkow 1846).

Derartig starke Veränderungen der vegetativen Tonuslage im WS und beim Erwachen könnten auch die Blutzusammensetzung beeinflussen und zur Klärung der Bedeutung des vegetativen Nervensystems bei ihrer Regulierung beitragen. Nach Valentin (1857—88), Quincke (1882), Du Bois (1896), Fleischmann (1934), Svihla und Bowman (1952) besteht im WS eine ausgesprochene Leukopenie. Die Analyse der von Fleischmann angegebenen Zahlen von Ziesel und Haselmaus im WS ergibt ein Überwiegen der Lymphozyten; während des Erwachens blieb das Differentialblutbild bei einer Haselmaus unverändert. Beim Murmeltier ist im WS der Blutwassergehalt herabgesetzt und damit der Hb-Gehalt erhöht (Du Bois 1896). Nach Svihla u. Bowman (1952) steigt beim amerikanischen Ziesel im WS die Erythrozytenzahl, der Hb-Wert und der Haematokritwert. Die Bluteindickung führt zu einer Volumabnahme von 59 auf 25 ccm/Tier. Suomalainen (1935) findet beim Igel dagegen den Aschegehalt und die Trockensubstanz des Blutes unverändert. Wir haben im folgenden systematisch die Leukozytenwerte, das Differentialblutbild, die Erythrozyten- und Reticulozytenzahlen sowie das Serumeiweiß beim Hamster bei einer Reihe von Aktivitätszuständen verfolgt und außerdem den Einfluß des WS bzw. der Sympathektomie auf die Blutregeneration nach einem Aderlaß untersucht.

#### Methodik

Für die Untersuchungen standen 203 europäische Hamster (*Cricetus cricetus* L.) zur Verfügung. Die Blutuntersuchungen erfolgten im Wachzustand (WZ), im Tagesschlaf (TS), im Winterschlaf (WS), während des Erwachens aus dem Tagesschlaf (ETS) und dem Winterschlaf (EWS), an Tieren nach starker allgemeiner Erregung (AE) und an Hamstern, die in einer Metallröhre im Eisbad (0 °C) durch gewaltsame Unterkühlung auf etwa 8 ° Körpertemperatur in Kälternarkose (KN) versetzt worden waren, sowie während des Erwachens aus Kälternarkose (EKN).

Verschiedene Versuche wurden vor und nach einer Hals- und Lumbal-Sympathektomie durchgeführt. Die Operationen erfolgten in Evipan- oder Pernokton-Narkose. In 3 Sitzungen mit 3—6tägigen Intervallen wurden die beiden Halsgrenzstränge gemeinsam und die Lumbalgrenzstränge einzeln exstirpiert. Dabei wurden die Ganglien C1 und C2, L1 bis L5, sowie Teile des Plexus coeliacus und die Nn. splanchnici entfernt.

Die Blutentnahme erfolgte in WS, KN, EWS, EKN durch Herzpunktion, bei den wachen Tieren dagegen aus dem Schwanz, und zwar immer ohne Narkose, da z. B. Äther zu Veränderungen des Blutbildes führt. Herz und Schwanzblut stimmen in ihrer Zusammensetzung überein.

### Ergebnisse

#### 1. Tagesschlaf (TS) und Wachzustand (WZ)

Die Untersuchungen des weißen Blutbildes bei 65 Tieren ergab, daß die Gesamtleukozytenzahl unabhängig von der Jahreszeit in den Morgenstunden (bis 9 h vormittags) am höchsten ist: Sie schwankt zwischen 4000 und 12 000/cmm, doch fanden sich auch Werte von 14 000, 15 000, 17 000 und 19 000/cmm, die als Folgeerscheinung der nächtlichen Aktivität zu deuten sind. Ab 10 h a. m. wurden nur Zahlen von 4000 bis 10 000, zwischen 13 und 17 h von 4000 bis 7000 gemessen. Für den TS können Werte zwischen 4000 und 7000/cmm als Norm angesehen werden. — Wache, jedoch nicht aktive (nicht erregte) Hamster haben Gesamtleukozytenzahlen zwischen 8000 und 10 000/cmm.

Das Differentialblutbild zeigt im TS eine relative Lymphozytose (60—80 % Lymphozyten) und Neutropenie (18—35 % Neutrophile). An 6 Tieren gelang eine weitere Verfolgung des Differentialblutbildes nach ETS ohne AE. In allen Fällen streben Lymphozyten- und Neutrophilenwerte nach dem Wecken einem Mittelwert 45 % : 45 % zu, der nach 1—3 Std. erreicht wird. Die Neutrophilen bestehen fast ausschließlich aus Segmentkernigen; Stabkernige, Monozyten und Eosinophile schwanken zwischen 1 und 3 %, sie wurden hier und in den weiteren Versuchen nicht berücksichtigt. Basophile treten nur vereinzelt auf.

#### 2. Winterschlaf (WS) und Erwachen aus dem Winterschlaf (EWS)

Das weiße Blutbild wurde an 35 winterschlafenden Tieren untersucht, bei denen Oral- und Rektaltemperatur höchstens um 1,5 ° differierten, das Erwachen also noch nicht begonnen hatte. Die WS-Leukopenie kann mit einer Schwankungsbreite von 900—4000 pro cmm und einem Durchschnitt von 2300 pro cmm bestätigt werden. Eine Abhängigkeit von der Körpertemperatur bzw. Schlaftiefe besteht nicht. Dagegen wurde eine deutliche Abhängigkeit des Lymphozyten/Neutrophilen-Verhältnisses von der Körpertemperatur gefunden (Tab. 1). Daher sind Angaben über Durchschnittswerte des Differentialblutbildes im WS nicht möglich. Im flachen WS besteht eine extreme Lymphozytose bzw. Neutropenie. Sie bestätigt die große symptomatische Ähnlichkeit zwischen TS und WS. Das Absinken der Körpertemperatur (Schlafvertiefung) bringt eine ähnliche Verschiebung des Differentialblutbildes wie das Erwachen aus dem TS mit sich; man darf diese Tatsache wohl mit der Abnahme des parasympathischen Tonus und dem Einsetzen von wärmeregulatorischen Schutzfunktionen des Sympathicus in Zusammenhang bringen. Im tiefen WS ist dann ein Lymphozyten/Neutrophilen-Verhältnis von etwa 45 % : 45 % hergestellt.

Die Veränderungen des weißen Blutbildes während des EWS wurden an 23 normalen und 8 sympathektomierten Tieren (Abb. 1) studiert. In beiden Fällen wurde ein Anstieg der Gesamtleukozytenzahl

Tabelle 1

Körpertemperatur ° C	Lymphozyten in ‰	Segmk. Neutrophile in ‰
21—20	80	8
20—19	86	8
19—18	84	12
18—17	81, 74, 73, 64	16, 17, 20, 22
17—16	—	—
16—15	88, 81, 62	7, 10, 28
15—14	89, 61	9, 32
14—13	80, 68	15, 22
13—12	71, 68, 63	19, 24, 27
12—11	74, 67, 61	24, 31, 36
11—10	54, 50, 46	38, 43, 48
10—9	76, 67, 65, 58	21, 24, 25, 38
9—8	66, 64, 58	26, 27, 38
8—7	66, 61, 57	26, 36, 37
7—6	46, 48	41, 47

weit über die Norm festgestellt. Die Maxima wurden kurz nach Erreichen der normalen Rektaltemperatur gemessen, sie lagen zwischen 10 000 und 20 000 pro cmm; Durchschnitt: 13 600. Das differenzierte Blut-

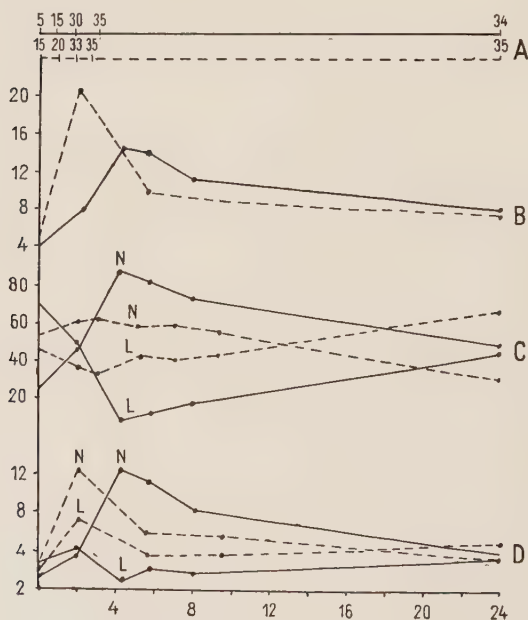


Abb. 1. Abscisse: Stunden nach dem Wecken.  
A. Anstieg der Rektaltemperatur in ° C.

Ordinate: B — Gesamtleukozyten in Taus./cmm  
C — Relative Lymphozyten- und Neutrophilenwerte in %  
D — Absolute Lymphozyten- und Neutrophilenwerte in Taus./cmm  
— Normales Tier, --- Hals- und bauchsympathekt. Tier, 16 Tage nach der letzten Operation  
N = Segmk. Neutrophile, L = Lymphozyten

bild der normalen Tiere verschiebt sich bei EWS in allen Fällen im Sinne einer relativen und absoluten Neutrozytose und Lymphopenie, deren Maximum bzw. Minimum etwa mit dem Höchststand der Gesamtleukozytenzahl zusammenfällt. Die Sympathektomie schwächt die relative Leukozytose bzw. Lymphopenie wesentlich ab. Die Neutrophilen überschreiten nicht 65 ‰ gegenüber 70—90 ‰ bei Normaltieren. Die Errechnung der absoluten Zahlen aus Gesamtleukozytenwert und Differentialblutbild zeigt, daß bei sympathektomierten Hamstern während des EWS eine Ausschwemmung von Lymphozyten stattfindet. Die Maxima liegen zwischen 6000—8000/cmm.

Eine vergleichende Untersuchung der Hb-, Ery-



throzyten- und Reticulozytenwerte bei winterschlafenden, winterwachen und sommerwachen Hamstern (Tab. 2) zeigt, daß der Hb-Gehalt des Blutes und die Zahl der roten Blutkörperchen am größten im WS, am kleinsten im Sommer ist. Im Winter und besonders im WS scheint somit eine Eindickung des Blutes stattzufinden. Der Reticulozytenspiegel ist mit einem Durchschnitt von 30 ‰ bei winterwachen Tieren am höchsten. Dies kann seine Ursache in einer vermehrten Bildung von Erythrozyten als Vorbereitung für den WS haben, kann aber auch als Folgeerscheinung eines stattgefundenen Erwachens aus dem WS und der damit einhergehenden sympathischen Erregung gedeutet werden.

Tabelle 2

	Winterschlaf:		Wachzustand im Winter:		Wachzustand im Sommer:	
	40 Tiere		53 Tiere		21 Tiere	
	Schwan- kungs- breite	Durch- schnitt	Schwan- kungs- breite	Durch- schnitt	Schwan- kungs- breite	Durch- schnitt
Hämoglobin: Sahli: ‰	112—138	122	95—135	115,6	91—116	98
G ‰	13,5—19,0	16,7	13,0—18,5	15,4	12,4—15,9	13,5
Erythrozyten:						
Mill./cmm	7,6—9,1	8,2	6,0—9,5	8,0	6,4—8,8	7,7
Reticulozyten ‰	5—39	18	5—58	30	8—23	15

Deutliche Veränderungen zeigen sich bei fortlaufender Untersuchung der Blutzusammensetzung am einzelnen Tier während des EWS. Sowohl Hämatokritwert als auch Hb- und Ery-Zahl sinken dabei ab, wohl infolge einer Blutverdünnung durch Erhöhung des Wassergehalts (s. Du Bois, Svihla u. Bowman). Eine Veränderung des Reticulozytenspiegels konnte nicht mit Sicherheit festgestellt werden (Abb. 2). Man muß deshalb den höheren Reticulozytenspiegel winterwacher Tiere als Vorbereitungserscheinung zur Erhöhung der Erythrozytenzahl im WS deuten.

Die tiefsten Haematokrit- bzw. Hb- und Ery-Werte werden etwa  $\frac{1}{2}$  bis 1 Std. nach Erreichen der normalen Rektaltemperatur (etwa 34 °) gemessen (Abb. 2). Setzt man die WS-Haematokritwerte = 100 ‰, so ergibt sich aus den 15 durchgeführten Versuchsreihen, daß das Minimum nach dem Erwachen zwischen 81 und 86 ‰ liegt; Durchschnitt: 83 ‰. Nach dem Erwachen enthält also das Hamsterblut an festen Blutbestandteilen nur 83 ‰ der Menge des WS-Blutes. Aus dem Konzentrationsunterschied der festen Bestandteile läßt sich die Menge des eingeströmten Wassers berechnen: die neue verdünnte Blutmenge  $x$  verhält sich zu 100 ccm WS-Blut wie die WS-Konzentration  $K_{WS}$  zur Konzentration nach dem Erwachen  $K_{EWS}$

$$x = \frac{K_{WS} \cdot 100}{K_{EWS}}$$

100 ccm WS-Blut müssen sich demnach auf 120,5 ccm EWS-Blut vergrößert haben.

Setzt man die Hb-Werte im WS = 100 %, so findet man nach dem Erwachen Werte zwischen 83 und 93 %, im Durchschnitt 89 %; für die Erythrozyten ergibt sich 83—93 %, als Durchschnitt 90 %. Demnach würde sich eine Blutmenge von 100 ccm im WS auf 111 bzw. 112 ccm nach dem EWS vermehrt haben. Der Abfall der Erythrozytenzahl und des Hb ist also geringer als er nach den gefundenen Haematokritwerten zu erwarten war. Dies läßt vermuten, daß ein Teil des zusätzlichen Wassers den Blutzellen selbst entstammt.

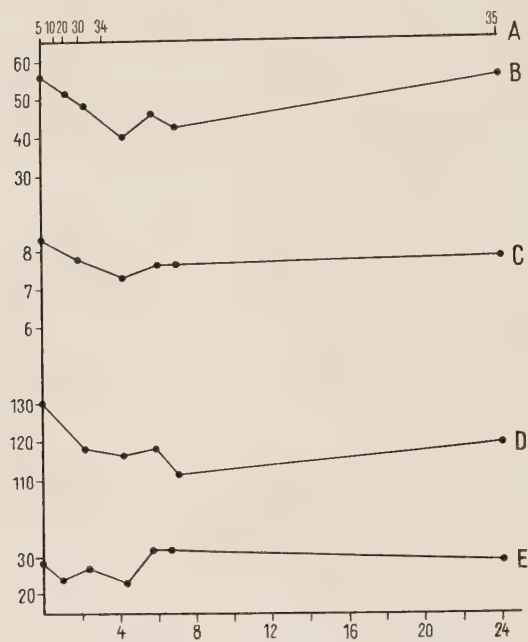


Abb. 2. Tier 327 Abscisse: Stunden nach dem Weckmoment.

A. Anstieg der Rektaltemperatur in ° C.

Ordinate: B — Haematokritwert in % feste Blutbestandteile

C — Erythrozyten in Mill./cmm

D — Haemoglobin in Sahli-%

E — Reticulozyten in ‰

genommenen Kurven ergab übereinstimmend, daß die  $\gamma$ -Globuline im WS und EWS 18 % der Albumine ausmachen (17,9—18,4 %). Überraschenderweise besteht das Hamsterserum fast ausschließlich aus Albuminen und  $\gamma$ -Globulinen.

### 3. Veränderungen des Blutbildes bei Allgemein- erregung (A E)

Eine starke AE wacher Tiere wurde durch einen Kampf zwischen zwei Hamstern erreicht, doch wurden die Tiere gehindert, sich gegenseitig zu verletzen. Durch Vorhalten einer Atrappe in Form eines Balges oder eines toten Tieres konnte eine ähnliche AE ausgelöst werden. Meist wurden Kampfsymptome motorischer Art mit begleitender sympathischer Erre-

Die Verdünnung des Blutes macht sich in ähnlicher Weise in der Verminderung des Serum-Eiweißgehaltes bemerkbar. Es wurden bei insgesamt 15 Tieren folgende Werte gefunden:

WS 7,33—10,41 %

Durchschnitt 8,41 %

nach EWS 5,90—7,31 %

Durchschnitt 6,75 %

Der Serum-Eiweißgehalt nach dem EWS beträgt demnach nur 80 % der WS-Werte. Der Befund stimmt mit dem Ergebnis der Haematokrituntersuchungen gut überein.

Papierchromatographische Untersuchungen des Serum-Eiweiß an 4 Tieren ergaben keine Veränderung durch das EWS. Die Berechnung des Flächenintegrals der auf-

gung beobachtet: Imponierhaltung („Männchen“), Sträuben des Felles, Aufblähen der Backentaschen, starker Exophthalmus, Klappern mit den Zähnen, sehr tiefe und langsame Atemzüge, dabei häufige Versuche, den Gegner im Sprung mit dem Gebiß anzugreifen. Dies Gebaren wurde zeitweise durch eifriges Putzen des Kopfes mit den Vorderpfoten unterbrochen. — In einigen Fällen beantworteten die Tiere den Erregungsversuch mit typischer Angst- bzw. „Ergebenheits-Reaktion“: Seitenlage, Verstecken des Kopfes in der Unterlage aus Sägespänen, Grabbewegungen der Vorderfüße oder — wenn möglich — Flucht. Dabei wurden die Augen zugekniffen, es fehlten das Sträuben des Felles und das Aufblähen der Backentaschen. Die Tiere wurden jeweils 10—15' lang in der angegebenen Weise gereizt.

Bei Tieren mit vorwiegender Kampfreaktion (19 Versuche) entsteht zunächst eine Ausschwemmung von Wasser ins Blut, sichtbar am Absinken von Haematokritwert, Hb und Erythrozyten (Abb. 3). Der Abfall ist sofort nach Beendigung der AE festzustellen; dabei tritt ein erstes Minimum erst etwa 1 Std., ein zweites 6—7 Std. nach der AE ein. Zwischen den Minima liegt ein Ausschlag in entgegengesetzter Richtung, dessen Höhe bei normalen Tieren immer etwas unter dem Ausgangswert liegt. Auch sympathektomierte Tiere (12 Versuche) mit Kampfreaktionen zeigen die gleichen Veränderungen der Blutwerte. Der Gegenausgleich nach dem ersten Minimum ist jedoch höher und geht über den Ausgangswert hinaus. Danach können weitere derartige Phasen der Wasserverschiebung beobachtet werden (Abb. 3). Bei Tieren mit „Ergebenheits-Reaktion“, deren Blutveränderungen in 3 Fällen untersucht

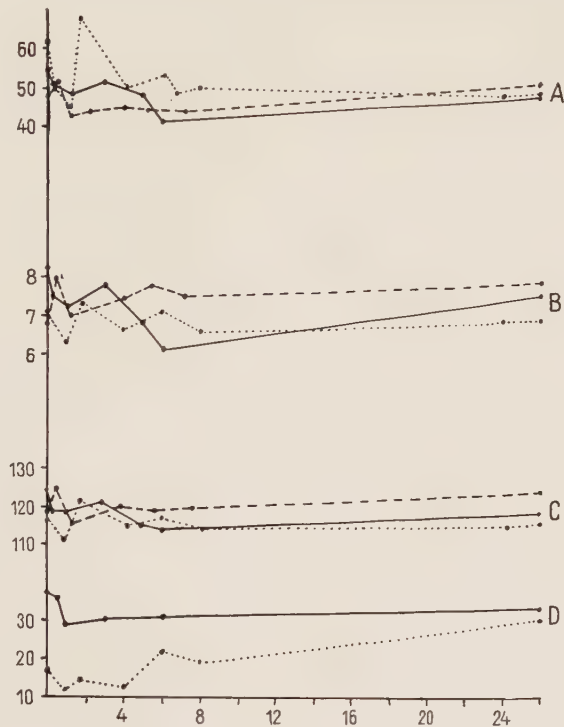


Abb. 3. Abszisse: Stunden nach Beginn der Allgemein-  
erregung.

Ordinate: A — Haematokritwerte in % feste Blutbestandteile  
B — Erythrozyten in Mill./cmm  
C — Haemoglobin in Sahli-%  
D — Reticulozyten in %  
— Tier mit Kampfreaktion, --- Tier mit Ergebenheitsreaktion  
.... Hals- und bauchsympathekt. Tier, Kampfreaktion

gegengesetzter Richtung, dessen Höhe bei normalen Tieren immer etwas unter dem Ausgangswert liegt. Auch sympathektomierte Tiere (12 Versuche) mit Kampfreaktionen zeigen die gleichen Veränderungen der Blutwerte. Der Gegenausgleich nach dem ersten Minimum ist jedoch höher und geht über den Ausgangswert hinaus. Danach können weitere derartige Phasen der Wasserverschiebung beobachtet werden (Abb. 3). Bei Tieren mit „Ergebenheits-Reaktion“, deren Blutveränderungen in 3 Fällen untersucht



wurden, geht eine geringe Eindickung des Blutes dem üblichen Abfall von Haematokrit-, Hb- und Erythrozytenwerten voraus (Abb. 3). Die kleinen Schwankungen der Reticulozytenwerte können nicht als signifikante Veränderungen gewertet werden. Die Berechnung der während der AE eingetretenen Verdünnung des Blutes in der gleichen Weise wie bei EWS ergibt für den tiefsten Stand folgende Werte: Wenn der Ausgangswert jeweils = 100 % gesetzt wird, so sinkt der Haematokritwert bei normalen Tieren auf 92 bis 74,5 %, im Durchschnitt auf 85 % und bei sympathektomierten Tieren auf 91—74 %, im Durchschnitt auf 87 %. Die Hb-Werte gehen bei normalen Tieren auf 94—84 %, im Durchschnitt auf 91 %, bei sympathektomierten Tieren auf 96—90 %, im Durchschnitt auf 95 % zurück. Die Erythrozytenzahlen werden bei normalen Tieren auf 97—85 %, im Durchschnitt auf 90 %, bei sympathektomierten Tieren auf 97—93 %, im Durchschnitt auf 95 % herabgesetzt.

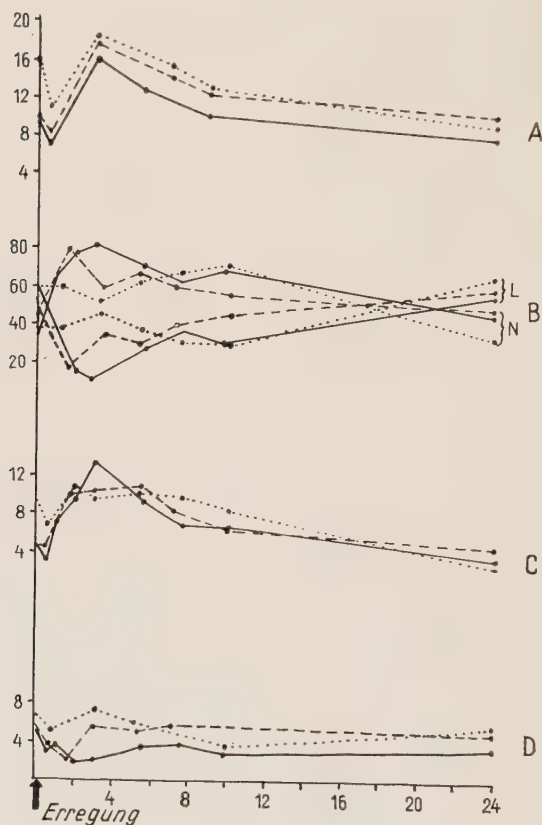


Abb. 4. Abszisse: Zeit in Std. nach Beginn der Allgemeinerregung (Kampfreaktion).

Ordinate: A — Gesamtleukozyten in Taus./cmm  
 B — Relative Lymphozyten- und Neutrophilenwerte in %  
 N = Segmentk. Neutrophile, L = Lymphozyten  
 C — Absolutwerte d. segmentk. Neutrophilen in Taus./cmm  
 D — Absolutwerte der Lymphozyten in Taus./cmm  
 — Tier 93 vor der Operation. Versuch am 2. 11. 51  
 - - - gleiches Tier nach Halvsympathektomie, Versuch am 16. 11. 51, 13 Tage nach der Operation  
 . . . gleiches Tier nach zusätzlicher Bauchsympathektomie, Versuch am 29. 11. 51, 5 Tage nach der letzten Operation

In fast allen Fällen ist die Wirkung der Blutverdünnung am Haematokritwert größer als am Hb-Gehalt und den Erythrozytenzahlen. Auch hier wird demnach wahrscheinlich ein Teil des Wassers aus den roten Blutkörperchen freigesetzt. Die Blutverdünnung war am größten beim Tier Nr. 225, bei dem der Haematokritwert auf 74,5 % und der Hb-Gehalt sowie die Erythrozytenzahl auf 90 % absanken. Berechnet aus dem Haematokritwert hat sich hier eine Blutmenge von 100 ccm vor der AE auf 133 ccm vergrößert

und damit die höchste Blutverdünnung unserer Versuche erreicht. Die Angabe von Durchschnittswerten ist hier nicht sinnvoll, da die AE nicht bei allen Tieren gleich groß und dementsprechend der Wassereinstrom unterschiedlich war. 5 Tiere, bei denen keine deutlichen Veränderungen eintraten, wurden nicht berücksichtigt. In ihrem Verhalten zeigte sich ein mehrfaches Wechseln zwischen Kampf- und Ergebensheitsreaktion.

Die Veränderungen des weißen Blutbildes wurden an 23 normalen und 10 sympathektomierten Hamstern, alle mit überwiegender Kampfreaktion, untersucht. In einer ersten Phase sank die Gesamt-leukozytenzahl bis auf 3000 bis 7000 pro cmm ab, wohl als Folge einer starken Vasokonstriktion in der Peripherie, die eine Blutentnahme aus dem Schwanze sofort nach der AE häufig unmöglich machte. Die zweite Phase der Reaktion bestand in allen Fällen in einem Anstieg der Gesamtleukozytenzahl, ähnlich wie beim EWS. Die Maxima wurden in der 3.—4. Std. nach der AE mit Höchstwerten zwischen 10 000 und 26 000 und einem Durchschnitt von 15 000/cmm gemessen (Abb. 4).

Das differenzierte Blutbild verändert sich bei normalen Tieren wie während des EWS im Sinne einer extremen Neutrozytose und Lymphopenie. Sowohl Hals- als auch Lumbalsympathektomie schwächten diese Veränderungen stark ab, nicht dagegen den Anstieg der Gesamt-leukozyten (Abb. 4). Die Errechnung der absoluten Zahlen aus Gesamt-leukozytenzahl und Differentialblutbild ergibt, daß die AE bei sympathektomierten Tieren zu einer gesteigerten Ausschwemmung von Lymphozyten und einer verminderten von Neutrophilen führt (Abb. 4). Bei Verwertung der Gesamtleukozytenzahlen im WS, bei EWS und AE wurde die Bluteindickung im WS bzw. der Wassereinstrom bei EWS und AE nicht berücksichtigt. Wenn man das tut, so würde die Leukopenie im EWS und in der AE noch beträchtlich größer sein als hier angegeben.

#### 4. Kältenarkose (KN) und Erwachen aus KN (EKN)

Das allgemeine Symptomenbild der KN ähnelt sehr dem WS. Die KN führt zu einem starken Abfall der Gesamtleukozyten, der aber im Gegensatz zum Verhalten beim WS von der Körpertemperatur abhängig ist (Tab. 3).

Tabelle 3

Rektale Körpertemperatur	Leukozyten pro cmm
6 °	300
6	400
7	900
7	350
8,5	300
8,5	1000
9	2000
11	1600
14,5	3000

Eine Veränderung des Differentialblutbildes während der Unterkühlung konnte nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden: von 23 Tieren zeigten 15 keine Veränderung, 7 einen merklichen Anstieg,

1 Tier einen Abfall der Lymphozyten. — Ein Erwachen aus KN ist nach unseren Erfahrungen nur bei Außentemperaturen über  $6-7^{\circ}$  möglich. Wir führten daher unsere Weckversuche aus KN bei Zimmertemperatur durch.

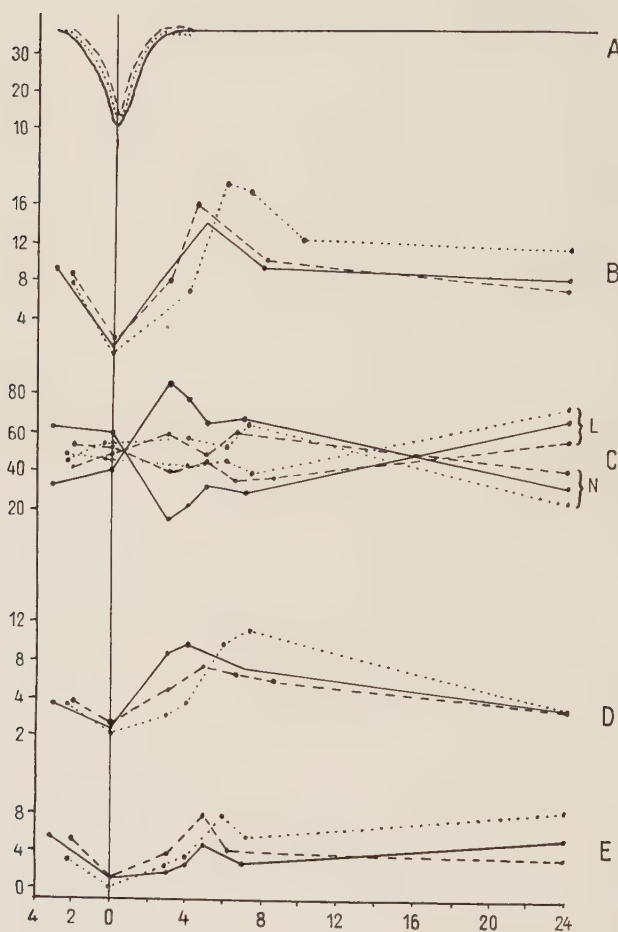


Abb. 5. Abscisse: Links des 0-Punktes: Dauer der Unterkühlung in St. Rechts des 0-Punktes: Zeit in St. nach Beginn der Wiedererwärmung.

Ordinate: A — Rektale Körpertemperatur in  $^{\circ}$  C.  
 B — Gesamtleukozyten in Taus./cmm  
 C — Relative Lymphozyten- und Neutrophilenwerte in %  
 N = Segmentk. Neutrophile, L = Lymphozyten  
 D — Absolutwerte der segmentk. Neutrophilen  
 E — Absolutwerte der Lymphozyten  
 — Tier 157 vor der Operation. Versuch am 13. 11. 51  
 - - - gleiches Tier nach Halssympathektomie, Versuch am 26. 11. 51, 10 Tage nach der Operation  
 .... gleiches Tier nach zusätzlicher Bauchsympathektomie. Versuch am 5. 12. 51, 4 Tage nach der letzten Operation.

Wie bei EWS und AE entsteht auch bei EKN im Differentialblutbild eine relative Neutrozytose (Abb. 5). Sympathektomie (10 Tiere) führt hier ebenfalls zu einer Abschwächung der relativen Neutrozytose und damit zu einem Anstieg der absoluten Lymphozytenzahl, während der Anstieg der Gesamtleukozyten nicht beeinflußt wird. Ungefähr gleichzeitig mit Erreichen der normalen Körpertemperatur werden die höchsten Werte gefunden; sie liegen zwischen 10 000 und 30 000 pro cmm, mit einem Durchschnitt von 16 000 pro cmm.



## 5. Blutregenerationsversuche

Wir arbeiteten mit 3 Gruppen zu je 6 Tieren.

1. Gruppe Winterschlafende Tiere (5. 12.—10. 1. 53), gehalten bei Außentemperaturen von  $+2$ — $+12^{\circ}$ .

2. Gruppe: Tiere, die täglich 2—3mal in AE versetzt wurden und daher nicht in WS verfielen (30. 10.—20. 11. 52), gehalten bei einer Zimmertemperatur von  $15$ — $18^{\circ}$ . (Nach unseren Erfahrungen ist erst bei Außentemperaturen über  $20^{\circ}$  kein WS mehr möglich.)

3. Gruppe: Hals- und bauchsympathektomierte Tiere (25. 11. 52—27. 1. 53), gehalten bei einer Außentemperatur von  $15$ — $18^{\circ}$ ; kein WS.

Der Aderlaß ( $1,8$ — $3$  ccm/100 g Körpergewicht) erfolgte durch Herzpunktion. Durch den Blutverlust wurde der WS bei Gruppe 1 für längere Zeit unterbrochen; er trat bei einem Tier nach 12 Tagen, bei einem anderen nach 22 Tagen, bei den übrigen erst nach vollkommener Regeneration des Blutes wieder ein. Die Gruppe 1 stellt somit Tiere dar, die bei einer für den WS günstigen Außentemperatur größtenteils nur eine Winterruhe hielten.

Zur Verfolgung der Regeneration dienten Erythrozyten- und Reticulozytenzählungen, sowie Hb-Bestimmungen. Die Messungen wurden in den ersten 4 Tagen täglich (9—10 h a.m.), im weiteren Verlauf alle 2—3 Tage zur gleichen Zeit vorgenommen.

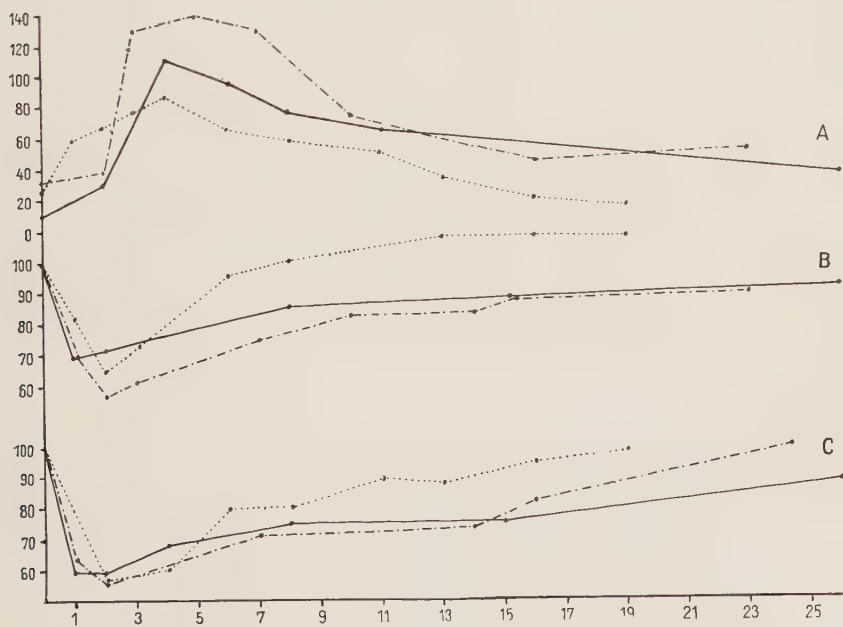


Abb. 6. Abscisse: Tage nach dem Aderlaß.

Ordinate: A — Reticulozyten in ‰  
 B — Haemoglobinwerte in % des Ausgangswertes vor dem Aderlaß  
 C — Erythrozytenwerte in % des Ausgangswertes vor dem Aderlaß  
 — Wintertier (Gr. 1); — — — allgemeinerregtes Tier (Gr. 2)  
 .... sympathektomiertes Tier (Gr. 3)  
 Aderlaßgrößen: 2,76 (1); 2,5 (2); 2,5 (3) ccm Blut/100 g Tiergewicht

Nach dem Aderlaß fielen Ery- und Hb-Werte im Laufe der nächsten 1—3 Tage auf ein Minimum ab. Die Minima lagen zwischen 83 % und 53 % der Ausgangswerte und sind bei allen Gruppen von der Größe des Aderlasses abhängig. Bei allgemeinerregten und sympathektomierten Tieren liegen diese Minima bei allen Aderlaßgrößen deutlich tiefer als bei den Wintertieren der Gruppe 1. Nach dem Aderlaß findet offenbar ein Wasserzustrom zur Auffüllung des Kreislaufs statt, der bei den Wintertieren geringer ausfällt. — Eine Abhängigkeit zwischen Größe des Aderlasses und Reticulozyten-Maximum bestand eigenartigerweise nicht. Die höchsten Werte, die zwischen dem 3. und 5. Tage nach dem Aderlaß festgestellt wurden, lagen, mit einer Ausnahme, zwischen 90 und 200 ‰. Die höchsten Reticulozytenzahlen wurden bei sympathektomierten, die niedrigsten bei allgemeinerregten Tieren gefunden. — Zum Vergleich der Regenerationsgeschwindigkeit bei den einzelnen Gruppen sind (Abb. 6) Fälle mit fast gleich großem Aderlaß (Gruppe 1: 2,76 ccm; Gruppe 2: 2,5 ccm; Gruppe 3: 2,5 ccm pro 100 g Tiergewicht) zusammengestellt. Bei sympathektomierten und normalen Wintertieren beginnt der Reticulozytenanstieg erst 2—3 Tage nach dem Aderlaß, ist dann aber sehr steil und hoch, besonders nach Sympathektomie. Bei Tieren mit AE setzt der Anstieg nach 1 Tag bereits

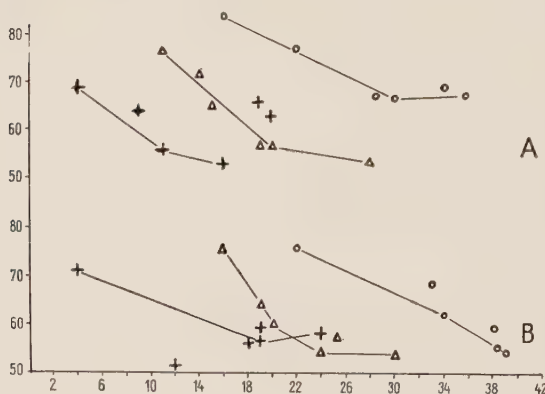


Abb. 7. Abszisse: Tage nach dem Aderlaß, die zum Erreichen des Ausgangswertes während der Regeneration nötig waren.

A — Haemoglobin; B — Erythrozyten.

Ordinate: A — Hb-Minimum nach dem Aderlaß in % vom Ausgangswert

B — Erythrozyten-Minimum nach dem Aderlaß in % des jeweiligen Ausgangswertes

0 = Wintertiere (Gr. 1); + = allgemeinerregte Tiere (Gr. 2); Δ = sympathektomierte Tiere (Gr. 3)

meßbar ein, ist aber im ganzen flacher. Die Normalisierung des Reticulozytenspiegels tritt bei allgemeinerregten Tieren schneller ein als bei den anderen Gruppen und ist nach 10—20 Tagen beendet. Der Wiederanstieg der Hb- und Ery-Werte ist abhängig von der Größe des Aderlasses bzw. des durch den Aderlaß erreichten Tiefstandes der Blutwerte. Trägt man auf der Abszisse die Tage auf, in denen der Ausgangswert wieder erreicht wurde, und auf der Ordinate das Hb- bzw. Ery-Minimum nach dem Aderlaß (Abb. 7), so findet man, daß der Ausgangswert = 100 ‰ erreicht wird:

bei allgemeinerregten Tieren  
bei sympathektomierten Tieren  
bei normalen Wintertieren

Hb nach 4—20 Tg., Ery nach 4—24 Tg.  
Hb nach 11—28 Tg., Ery nach 16—30 Tg.  
Hb nach 16—36 Tg., Ery nach 22—39 Tg.

Die Form des Wiederanstiegs bei relativ gleich großem Aderlaß bei den verschiedenen Tiergruppen zeigt Abb. 6. — In den meisten Fällen wird das Hb etwas schneller regeneriert als die roten Blutkörperchen.

### Diskussion

Man kann zunächst versuchen, unsere Befunde aus dem Verhalten des weißen Blutbildes nach der Regel von Hoff (1928, 1952) zu deuten, nach der ein Anstieg der Gesamtleukozytenzahl mit Neutrozytose und Lymphopenie einen vorwiegend sympathischen Tonus anzeigt, während Leukopenie mit Lymphozytose für eine parasympathische Tonuseinstellung charakteristisch ist. Unter den geprüften Aktivitätszuständen stellt nach dem Symptomenbild sowie den Befunden Cannons an der Katze die AE mit Kampfreaktion wahrscheinlich eine überwiegende Entladung des sympathico-adrenalen Systems dar, allerdings nach Gellhorn mit gleichzeitiger Beteiligung des vago-insulären Systems. Eine starke Sympathicuserregung darf sicherlich auch für den Vorgang des EWS aus dem Verhalten der Herzfrequenz und der Stoffwechselsteigerung zum Zwecke der Wiedererwärmung sowie für das EKN erschlossen werden. In allen drei Fällen entspricht das Verhalten des weißen Blutbildes der Aufstellung von Hoff. Zu dieser Deutung paßt auch die Abschwächung der Veränderung des Differentialblutbildes bei EWS, AE und EKN nach Sympathektomie mit der absoluten Erhöhung der Lymphozytenzahl, die als ein Herauskommen der sonst durch die Sympathicuserregung maskierten Reaktion des vago-insulären Systems aufgefaßt werden könnte. Die Leukopenie mit relativer Lymphozytose im TS, im beginnenden und mitteltiefen WS würde demnach ebenso wie der gleiche Befund im Schlaf beim Menschen (Habs u. Schröder 1938) eine parasympathische Tonuslage anzeigen, die sich bei weiterer Vertiefung des WS und ETS wieder ausgleicht und damit zu einem Gleichgewicht der Neutrophilen und Lymphozyten führt.

Diese Verwertung der beobachteten Veränderungen des weißen Blutbildes als Zeichen sympathischer bzw. parasympathischer Tonuslage kann jedoch nur unter erheblichem Vorbehalt vorgenommen werden.

Wachholder u. Mitarb. (Wachholder u. Neuberg, 1950, Beckmann u. Wachholder 1950, Wachholder u. Beckmann 1952) zeigten am Menschen und am Hund und Kaninchen, daß das weiße Blutbild bei sympathischer und bei parasympathischer Erregung raschen Schwankungen im Sinne der Neutrozytose und Lymphozytose unterworfen sein kann. Überdies fanden in unseren Versuchen zum mindesten bei WS, beim EWS, bei der KN und dem EKN außerordentlich ausgiebige Umstellungen im Kreislauf statt, die eine Rolle spielen können.

Hinsichtlich des Wassereinstroms bzw. der Wasserverarmung ergibt sich aus unseren Versuchen ebenfalls eine eindeutige Verteilung auf die verschiedenen Aktivitätszustände. WS führt zur Bluteindickung, EWS und AE mit Kampfreaktion zu Wassereinstrom und Wasserfreisetzung. Bei AE mit „Ergebenheitsreaktion“ erfolgte zunächst eine Wasserverarmung vor der üblichen Blutverdünnung, und sympathektomierte Hamster wiesen



bei AE eine Erhöhung des Rückschlags im Sinne der Eindickung nach der ersten Verdünnung gegenüber den normalen Tieren auf. Demnach könnte Wassereinstrom und Wasserfreisetzung als sympathisches Symptom aufgefaßt werden. Ob diese Symptome durch die Nervenwirkung selbst oder durch Kreislaufumstellungen oder Hormonausschüttungen zustandekommen, ist unklar.

Die Blutregeneration scheint durch Sympathicuserregung gefördert zu werden, da die Tiere in Winterruhe die langsamste, die Tiere mit täglicher AE dagegen die rascheste Regeneration zeigten. Sympathicuserregung hatte in diesen Versuchen wider Erwarten keinen Einfluß auf die Reticulozytenzahlen, weder EWS noch EKN oder AE führten zu einem Anstieg, und nach Sympathektomie bleibt im Aderlaßversuch eine zwar verspätete aber steile und hohe Reticulozytenvermehrung erhalten.

#### *Zusammenfassung*

1. Der Tagesschlaf des Hamsters ist gekennzeichnet durch eine relative Lymphozytose und Neutropenie und eine Gesamtleukozytenzahl von 4000—7000/cmm. Nach dem Erwachen aus dem Tagesschlaf findet ein Ausgleich des Lymphozyten/Neutrophilen-Verhältnisses statt. In den Morgenstunden treten hohe Gesamtleukozytenzahlen als Folge nächtlicher Aktivität auf.

2. Im Winterschlaf findet man eine Leukopenie, die unabhängig von der Körpertemperatur ist. Im flachen Winterschlaf herrscht, wie im Tagesschlaf, eine relative Lymphozytose mit Neutropenie, mit Schlafvertiefung findet ein Ausgleich statt. Die Hb-, Erythrozyten- und Haematokritwerte sind höher als im Wachzustand.

3. Während des Erwachens aus dem Winterschlaf findet eine Wasserausschwemmung ins Blut statt, die am Absinken von Erythrozyten-, Hb-, Haematokrit- und Bluteiweißwerten meßbar ist. Die Zusammensetzung der Eiweißfraktionen des Serums verändert sich nicht. Das weiße Blutbild verändert sich im Sinne einer Leukozytose mit relativer Neutrozytose und Lymphopenie. Sympathektomie verhindert nicht den Anstieg der Gesamtleukozytenzahl, schwächt aber die Ausschläge des Differentialblutbildes deutlich ab; die absolute Zahl der Lymphozyten steigt dabei beträchtlich an.

4. Durch Allgemeinerregung wacher Tiere mit vorwiegend sympathischen Begleitsymptomen kommt es zu den gleichen Veränderungen des roten und weißen Blutbildes wie beim Erwachen aus dem Winterschlaf. Sympathektomie schwächt auch hier die Ausschläge des Differentialblutbildes deutlich ab und führt nach anfänglicher Verdünnung zu einer vorübergehenden stärkeren Eindickung des Blutes. Bei Allgemeinerregung mit parasympathischen Begleitsymptomen findet zuerst ein Wasserentzug aus dem Blut statt.

5. Kältenarkose führt zu einer Leukopenie, die abhängig von der Körpertemperatur ist. Während des Erwachens verändert sich das weiße Blutbild wie beim Erwachen aus dem Winterschlaf und nach Allgemeinerregung. Das Umschlagen des Differentialblutbildes wird durch Sympathektomie vermindert.

6. Die Blutregeneration nach Aderlaß ist bei allgemeinerregten Hamstern schneller als bei sympathektomierten und Tieren in Winterruhe.

#### *Summary*

Blood tests in hamsters (*Cricetus cricetus* L) have shown that during day-sleep and hibernation there prevail a leukopenia with relative lymphocytosis and neutropenia. Awakening from day-sleep will bring about an adjustment to the norm while awakening from hibernation and refrigeration anesthesia as well as general excitation will result in a change to the opposite in the sense

of a leucocytosis with neutrophilia and lymphopenia which change is being considerably moderated by sympathectomy. Upon the rise from hibernation and subsequent to general excitations with accompanying sympathetic effects, the blood is being diluted. After blood letting, the blood of generally excited hamsters will be regenerated faster than that of sympathectomized and hibernating hamsters.

### Résumé

Des examens du sang du hamster (*Cricetus cricetus* L.) ont démontré une leucopénie avec lymphocytose et neutropénie pendant le sommeil du jour et le sommeil hivernal. Le réveil du sommeil du jour amène une compensation et le réveil du sommeil hivernal et l'anesthésie par congélation ainsi qu'une excitation générale provoqueront un changement subit dans le sens d'une leucocytose avec neutrophilie et lymphopénie, changement qui peut être considérablement modéré par la sympathectomie. Lors du réveil du sommeil hivernal et après excitation générale avec des phénomènes concomitants sympathiques, le sang sera dilué. Après une saignée, le sang du hamster généralement excité se régénère plus vite que celui des animaux ayant subi une sympathectomie et hibernant.

### Schrifttum

- Adler, L., Arch. exper. Path. Pharm. 87, 1920 — ders., Der Winterschlaf. Handb. norm. u. path. Physiologie 17, 1926 — Arbusow, S., Usp. sowrem. biol. (russisch) 33 (1952): 117 — Barkow, H. C. L., Der Winterschlaf nach seinen Erscheinungen im Tierreich. Berlin 1846 — Beckmann, A. u. K. Wachholder 1950, zit. nach Wachholder u. Neuberg — Berthold, Müllers Arch. Anat. Physiol. u. wiss. Med. 1837 — Bruman, F., Zschr. vergl. Physiol. 10, 1929 — Cannon, W. B., Erg. Physiol. 27, 1928 — ders., Bodily changes in Pain, Hunger, Fear and Rage. New York 1929 — Du Bois, R., Physiol. comparé de la marmotte. Ann. de l'univ. de Lyon. Paris 1896 — Eisentraut, M., Zschr. Säugetierk. 3, 1928 — ders., Zschr. Morph. Oekol. 29, 1934 — Endres, G., Verh. physik.-med. Ges. Würzburg 55, 1930 — Fleischmann, W., Pflügers Arch. 234, 1934 — Feldman J., R. Cortell u. E. Gellhorn, Amer. J. Physiol. 131 (1940): 281 — Gellhorn, E. u. J. Feldman, Amer. J. Physiol. 133 (1941): 670 — Gellhorn, E., Autonomic Regulations. New York 1943 — Hall, M., Philos. Transact. I u. II, 1832 — Herter, K., Zschr. vergl. Physiol. 20, 1934 — Hoff, E., Erg. inn. Med. 33, 1928 — ders., Dtsch. med. Wschr. 65 (1952): 112 — Horvarth, A., Verh. Phys.-Med. Ges. Würzburg, N. F., 12 bis 15, 1878—1881 — Kayser, Ch., zit. nach Kayser 1950 — ders., Mammalia 14 (1950): 105 — Klaas, C., Natur u. Volk 77 (1947): 147 — Lyman, P. u. P. O. Chatfield, J. exper. Zool. 114 (1950): 491 — Mares, M. F., Sitzber. Kaiserl. Akad. Wiss. Wien 91 (1885), 3. Abt. — ders., Pflügers Arch. 155, 1914 — Merzbacher, Pflügers Arch. 96, 1903 — Pembrey, M. u. Pitts, J. Physiol. 24 (1899) 305 — Petzsch, H., Winterschlaf und Überwinterung des Hamsters. Diss. Leipzig 1936 — Quincke, Arch. exper. Path. u. Pharm. 15, 1882 — Suomalainen, P., Ann. Acad. sci. Fenn. A. 45, 1935 — ders., Sitzber. Finn. Akad. Wiss. 163, 1943 — Svihla, A. u. H. C. Bowman, Amer. J. Physiol. 171 (1952): 479 — Stormont, R., A. Mark u. C. Pfeiffer, Proc. soc. exper. biol. med. 42, 1939 — Valentin, G., Molleschotts Unters. Naturl. d. Mensch u. d. Tiere 1857—1882 — Wachholder, K. u. Beckmann, Klin. Wschr. 30 (1952): 1030 — Wachholder, K. u. H. J. Neuberg, Pflügers Arch. 253 (1950) — Wyß, O., Pflügers Arch. 229 (1932)

*Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München  
(Direktor: Prof. A. W. Forst)*

## **Die Wirkung hochfrequenter Wechseldrucke auf das isolierte Froschherz**

*Von Hans Halbach*

Mit 13 Abbildungen

Eingegangen am 27. März 1953

### **A. Grundlagen und Fragestellung**

Mit der vorliegenden Arbeit wird versucht einen Beitrag zur Kenntnis der Wirkung von Ultraschallwellen auf lebendes tierisches Gewebe zu geben. Die Bestätigung bekannter bzw. die Aufklärung umstrittener therapeutischer Effekte des Ultraschalls war dabei nicht beabsichtigt. Es erschien reizvoll die biologische Wirksamkeit einer technisch neu hergerichteten sowie bequem anwendbaren und dosierbaren Energieform, die primär mechanischer Natur ist, an sich zu studieren.

Die Ultraschallwellen gehorchen als Schallwellen den akustischen Gesetzen der Brechung, Beugung, Reflexion und Interferenz. Die hohe Frequenz des Ultraschalls (ab 20 Khz) ermöglicht die Anwendung großer (in Watt je Flächeneinheit —  $\text{W/cm}^2$  — gemessener) Energiemengen auf kleinen Flächen.

Die für die Wirkung auf das biologische Substrat ausschlaggebende Größe der im Substrat absorbierten Ultraschallenergie ist nicht rechnerisch zu ermitteln, sondern abhängig von Materialkonstanten des betreffenden Gewebes. Nach *Hüter*<sup>54</sup> und *Pohlman*<sup>82</sup> beträgt z. B. bei der Frequenz von 800 Khz der Absorptionskoeffizient je cm Schichtdicke für den quergestreiften Warmblütermuskel 0,2; d. h., wenn Ultraschallenergie im Betrag von  $1 \text{ W/cm}^2$  der Muskeloberfläche zugeführt wird, so ist in 1 cm Tiefe  $0,2 \text{ W/cm}^2$  absorbiert worden. Als Halbwertschicht wird diejenige Schichtdicke eines Gewebes bezeichnet, in welcher jeweils die Hälfte der aufgebrachten Ultraschallenergie absorbiert ist.

Die im Gewebe absorbierte Ultraschallenergie kann sich in verschiedenen Formen auswirken; die angegebenen Daten beziehen sich auf die Frequenz von 800 Khz. Als mechanische Energie bewegt sie das Gewebe pulsierend im Rhythmus der angewandten Frequenz. Bei  $4 \text{ W/cm}^2$  z. B. werden dabei die einzelnen Gewebspartien mit einer Amplitude von  $4,4 \times 10^{-6} \text{ cm}$  hin und her bewegt und dies in der Zeitdauer von  $\frac{1}{4}$  Einzelschwingung, d. i. in  $0,3 \times 10^{-6} \text{ sec}$ , woraus eine als Schallschnelle bezeichnete Maximalgeschwindigkeit von  $22,4 \text{ cm/sec}$  folgt. Dabei ergeben sich sehr hohe, die Erdbeschleunigung um 5 Zehnerpotenzen übertreffende Beschleunigungen, die mit sonstigen Hilfsmitteln kaum darstellbar wären. Bei  $4 \text{ W/cm}^2$ , 800 Khz beträgt die mit der pulsierenden Bewegung verbundene Druckdifferenz im Gewebe im Abstand einer halben Wellen-



länge 7,4 at, d. h. zwischen zwei 1 mm voneinander entfernten Teilchen wechselt der Druck zwischen + 3,7 at und - 3,7 at im Rhythmus der doppelten Frequenz des Ultraschalls.

Nicht zu verwechseln mit diesen durch direkte Einwirkung erzeugten Bewegungen und Drucken ist die Erscheinung der sogen. Kavitation. Hierbei führt der Ultraschall, besonders in gashaltigen Medien, zu mikroskopischen Explosionen infolge Zerreißen der Substanz in der Unterdruckphase und zu Implosionen in der Phase des Überdrucks. Die dabei bis zu Tausenden von Atmosphären auftretenden Druckdifferenzen können außer Zerstörung der Struktur auch elektrische Aufladungen mit Gasentladungs- und Lumineszenzerscheinungen sowie elektrochemische Vorgänge auslösen. Sofern sich Ultraschallwirkungen an lebenden Substanzen aber noch im Bereich der funktionellen und nicht bereits morphologischen Veränderungen bewegen, ist die Kavitation nach derzeitiger übereinstimmender Erfahrung am Zustandekommen biologischer Ultraschalleffekte nicht beteiligt.

Ultraschall ermöglicht die Zufuhr von — zunächst als mechanischer Natur aufzufassender — Energie in hohen Beträgen ohne nachhaltige Formveränderung des betreffenden Organs. Zur Übertragung auf lebendes Gewebe ist diese Form mechanischer Energie besonders gut geeignet, weil sie, im Gegensatz z. B. zum Hörschall, gut gebündelt und somit gezielt werden kann; weil ferner die angewandte Energie in hohem Grade absorbiert wird. Dabei werden die Teilchen des absorbierenden Mediums sowohl hohen Beschleunigungen als auch starken Druckänderungen unterworfen.

Außer durch unmittelbare mechanische Beeinflussung können biologische Ultraschallwirkungen zustande kommen als mittelbare Wirkungen nach Umwandlung der vom Substrat absorbierten Ultraschallenergie in andere Energieformen. Von diesen sind unter den im lebenden Substrat herrschenden Bedingungen Wärmeenergie sowie chemische Energie bekannt.

Die Wärmemengen, welche aus der Ultraschallenergie sozusagen als Nebenprodukt der inneren Reibung im Gewebe entstehen, sind verhältnismäßig gering. Ein mit 4 W/cm<sup>2</sup> (800 KHz) beschallter Warmblütermuskel erfährt in vivo innerhalb 20 sec dicht unter der Haut, also an einer Stelle größter Schallintensität, eine nicht mehr weiter ansteigende Erwärmung um ca. 5° (*Pohlman*<sup>83</sup>). Temperatursteigerungen dieses Ausmaßes können also als solche kaum besondere biologische Reaktionen auslösen, es sei denn, daß die Erwärmung des Substrats nicht homogen, sondern vorwiegend an Phasengrenzflächen erfolgt und auf diese Weise Permeabilitäts- und Diffusionsveränderungen hervorruft, wofür jedoch eindeutige Beweise nicht vorliegen. Die, bisher besonders an Modellen studierte, Wärmewirkung des Ultraschalls ist umstritten (*Schmitz*<sup>98</sup>; *Keidel* u. *Kern*<sup>55</sup>; *Lehmann*<sup>63</sup>; *Angerer* u. *Streibl*<sup>7</sup>; *Baumgartl*<sup>13</sup>; *Rust* u. *Drubba*<sup>93</sup>).

Ebenso ist die chemische Energie als ursächlicher Faktor für biologische Ultraschallwirkungen bisher in keinem Fall sichergestellt. Die beiden, auch unter biologischen Verhältnissen vorstellbaren Gruppen von chemischen Ultraschalleffekten: Zerfall des Wassermoleküls in die Radikale H und OH sowie die, ähnlich wie bei der Ultraviolettbestrahlung auftretenden oxydativen Umsetzungen einerseits<sup>16, 85, 92</sup> und die depolymerisierende wie polymerisierende Wirkung von Ultraschall auf Eiweiße sowie synthetische Makromoleküle<sup>14, 45, 47, 65, 66, 86</sup> andererseits ließen sich bisher zur Erklärung biologischer Ultraschallwirkungen in begründeter Weise nicht auswerten.

Zum Studium der biologischen Wirksamkeit von Ultraschallwellen wird man sich zunächst möglichst unkomplizierter Substrate bedienen wie in den zahlreichen Arbeiten über die Ultraschallwirkung auf die Formelemente des Bluts (vgl. *Bergmann*<sup>16</sup>; *Pohlman*<sup>82</sup>) sowie auf Mikroorganismen (*Hompesch*<sup>51</sup>; *Martischnig*<sup>74</sup>; *Veltmann*<sup>107</sup>; *Bergmann*<sup>16</sup>); auf den Froschischiadicus sowie dessen Einzelfaser (*Schmitz*<sup>97</sup>; *Keidel* u. *Kern*<sup>55</sup>).

Morphologisch untersucht wurde die Ultraschallwirkung auf totes und lebendes Gewebe, auf lebende Organe sowie auf das ganze Tier (*Angerer*, *Barth* u. *Bruns*<sup>6</sup>; *Anderson*<sup>5</sup>; *Baumann* u. *Presch*<sup>12</sup>; *Garay* u. *Gerendás*<sup>41</sup>; *Gloggengießer*<sup>43</sup>; *Heyck*<sup>49</sup>; *Majno*<sup>73</sup>; *Wöbbecke*<sup>111</sup>).

Das überlebende Organ mit erhaltener Funktion wurde dagegen selten als Versuchsobjekt benutzt. *Baumgartl* u. *Stüttgen*<sup>45</sup> haben den Dünndarm von Meerschweinchen und Maus beschallt, *Holtz* u. Mitarb.<sup>50</sup> Lunge, Darm und Uterus des Meerschweinchens, *Fischer* u. *Fröhlicher*<sup>36</sup> das isolierte sowie in situ befindliche Warmblüterherz. Orientierende Versuche mit Beschallung des Kaltblüterherzens wurden schon 1929 von *Harvey*<sup>46</sup>, später von *Förster* u. *Holste*<sup>37</sup> und *Klumpp*<sup>59</sup> angestellt. *Keidel*<sup>56</sup> untersuchte die Aktionsstromveränderungen des Froschherzens bei Beschallung.

Zur Untersuchung der Ultraschallwirkung am überlebenden Organ erscheint das Kaltblüterherz besonders gut geeignet. Für die Auswahl des Untersuchungsobjekts sind folgende Gesichtspunkte wesentlich:

Die für überlebende Organe obligatorische Sauerstoffversorgung stört als Gasphase die Übertragung der Ultraschallenergie und soll daher von dieser räumlich getrennt sein. Diese Trennung ist am einfachsten bei einem Hohlorgan durchführbar.

Aus Gründen der homogenen Durchdringung mit Ultraschall soll die Gesamtdicke des Organs klein sein gegen die Halbwertschicht der angewendeten Ultraschallstrahlung. Zum Studium möglicherweise humoraler Ultraschallwirkungen muß die Speiseflüssigkeit des Organs ein möglichst kleines Volumen haben und leicht auswechselbar sein; dasselbe gilt für die mit Ultraschall kombinierte Anwendung von Giften.

Die beobachtete Funktion des betreffenden Organs soll nicht an eine bestimmte Temperatur gebunden, aber — z. B. zum Studium der Wärmewirkung von Ultraschall — durch Temperaturänderungen quantitativ beeinflusbar sein.

Schließlich sollte das Studienobjekt hinsichtlich seines physiologischen und pharmakodynamischen Verhaltens möglichst gut bekannt sein zwecks genügender Abwandlungsmöglichkeit der Versuchsbedingungen.

Sämtliche vorgenannten Bedingungen werden erfüllt durch das isolierte Froschherz. Dieses erscheint hier auch deswegen gut geeignet, weil es als einheitlich funktionierendes Konglomerat aus gleichartigen Einzelelementen die Wechselwirkung derselben mit den Ultraschallwellen sozusagen am ganzen System zu beobachten gestattet (ähnlich den Hämolyseversuchen mit Ultraschall).

Bei der Anwendung von Ultraschall handelt es sich um die kontinuierlich abstufbare, also dosierbare Zufuhr einer primär mechanischen Energieform, welche in gleichmäßiger Verteilung sowie ohne Verlust oder Verzögerung in das Substrat eindringt, d. h. sofort vollständig resorbiert wird. Ihre Wirkung dürfte sich daher möglicherweise nach Art eines

Pharmakon äußern. Da der Begriff Pharmakon einem Stoff zukommt, der auf chemischem oder physikalischem Wege eine Zustandsänderung im lebenden Substrat herbeiführt, erscheint die Begriffsausweitung hier erlaubt. Andererseits liefert der Ultraschall, sofern er als Teilchenbewegung, Druck oder Wärme wirkt, Reizformen, welche bei nicht wesentlicher Überschreitung des physiologischen Ausmaßes sich von den entsprechenden physiologischen Reizen nicht unterscheiden.

## B. Versuchsanordnung

Das völlig blutfrei gewaschene Herz von 40–80 g schweren weiblichen Esculenten wird unter Erhaltung der Vorhöfe und des Venensinus an der aufwärts gebogenen Spitze einer *Straubschen* Kanüle von 10 mm lichter Weite befestigt. Die Kanüle faßt 10 ml, wird dauernd reichlich mit Sauerstoff durchperlt und in ein auf konstant 20° einreguliertes Bad mit 2250 ml Ringerlösung so versenkt, daß die Kanüle nur mit ihrer Spitze in das Schallfeld hineinragt und das Herz gegen einen Druck von 20 mm Wassersäule arbeitet. Isotonische Registrierung mit Hebelverhältnis 1 : 10 (Abb. 1).

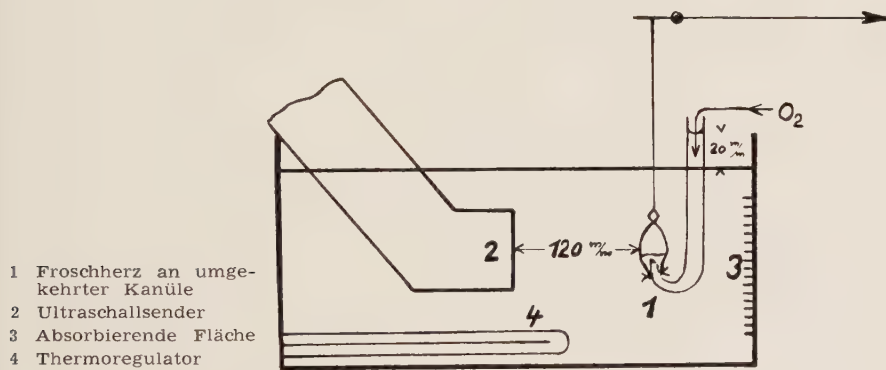


Abb. 1. Versuchsanordnung schematisch.

Als Ultraschallerzeuger dient ein serienmäßiges, nach dem piezoelektrischen Verfahren arbeitendes Therapiegerät\*, dessen schwingende Fläche von 24 mm Durchmesser zentriert in 120 mm Abstand von der Froschherzmitte fixiert ist und maximal 5 W/cm<sup>2</sup> bei konstanter Frequenz von 800 KHz abgibt.

Zwecks Verhinderung der Reflexion ist als guter Absorber für Ultraschall eine dicht behaarte, kurz geschorene Bürste 10 mm hinter dem Herz parallel zur Schallsendefläche angebracht.

Die Ringerlösung hat für Bad und Kanüle die gleiche Zusammensetzung: NaCl 0,6; KCl 0,0075; CaCl<sub>2</sub> 0,02; NaHCO<sub>3</sub> 0,01; aqu. dest. ad 100,0. Zwecks einwandfreier Übertragung der Ultraschallenergie wird die Badlösung unmittelbar vor dem Versuch durch einstündiges Evakuieren praktisch vollständig entgast. Da Natriumbikarbonat auch in der Kälte eine nachweisbare CO<sub>2</sub>-Spannung hat, wird es erst nach dem Evakuieren zugegeben um eine pH-Änderung durch etwaigen Verlust von Kohlensäure zu vermeiden.

\* „Ultravibrator“ der Firma Dr. Lehfeldt u. Co., Heppenheim, von dieser dankenswerterweise langfristig zur Verfügung gestellt.



Bei den Versuchen mit dem isolierten Ventrikel werden nach Anlegen der II. Stannius-Ligatur die Vorhöfe abgetrennt. Reizung erfolgt über Platinelektroden in Bad und Kanüle mittels durch Glimentladung erzeugter rhythmischer Einzelimpulse von Sägezahnform und 1 msec Dauer.

Die Versuche erstreckten sich über sämtliche Jahreszeiten (März 1951 bis September 1952).

### Kritik der Methode

In der zunächst benutzten einfacheren Anordnung nach *Amsler*<sup>3</sup>, bei welcher das Herz nach Schnitteröffnung der Kammer ohne Verwendung einer Kanüle unmittelbar im Ankopplungsbad aufgehängt werden kann, ist die Schallübertragung durch gleichzeitige Anwesenheit von Sauerstoff gestört.

Bei Aufhängung des Herzens in Flüssigkeit ist die gegenüber der Aufhängung in Luft veränderte Dosierung von Pharmaka zu beachten. So ergaben die Versuche, daß Strophanthin in der molaren Konzentration  $10^{-5}$  am spontan schlagenden Herzen in Luft den systolischen Stillstand in 5 min herbeiführt, während bei Aufhängung in Ringerlösung die gleiche Strophanthinkonzentration in der Kanüle den Stillstand erst nach durchschnittlich doppelter Einwirkungszeit bewirkt. Es handelt sich dabei offenbar nicht einfach um ein Auswandern von Strophanthin in die Badflüssigkeit; denn das Epicard ist im allgemeinen weniger durchlässig als das Endocard, wie dies von *Poulsso*<sup>84</sup> und *Werschinn*<sup>109</sup> für Bariumchlorid sowie von *Klotzbücher*<sup>58</sup> für Dextrose nachgewiesen wurde. Eher ist eine Verdünnung des Gifts durch vom Pericard her diffundierendes Wasser vorstellbar. Sie wird dadurch begünstigt, daß die in den Spongiosa-Hohlräumen der Ventrikelwand (vgl. *Bauereisen*<sup>11</sup>) befindliche und dort mehr oder weniger stagnierende, geringe Menge der Gifflösung, deren Konzentration für den Wirkungsgrad wesentlich ist, verhältnismäßig stärker verdünnt wird als die gesamte den Ventrikel erfüllende Lösungsmenge.

Eine Beeinträchtigung der Herztätigkeit durch Erschöpfung der Nährlösung, auf die von *Neuroth* u. *Wezler*<sup>78</sup> wieder hingewiesen wurde, wird durch die große Menge der Badflüssigkeit verhindert; in der benutzten Anordnung ändert sich, z. B. bei Erneuerung des Kanüleninhalts nach stundenlanger Herztätigkeit, die Herzaktion daher nicht. Die durch Entgasung bedingte Verarmung der Badflüssigkeit an Sauerstoff hat keinen nachteiligen Einfluß auf die Herztätigkeit.

Die Reproduzierbarkeit der Versuche setzt eine exakte Dosierung der Ultraschallenergie voraus. Bei 800 Khz ( $\lambda_{\text{Wasser}} \approx 2\text{mm}$ ) und einem Radius  $r$  der effektiv schwingenden Quarzfläche von 12 mm beträgt der Abstand des letzten Interferenzmaximums von der schwingenden Fläche angenähert  $\frac{r^2}{\lambda} = 70\text{ mm}$  (*Born*<sup>13</sup>; *Pohlman*<sup>82</sup>). In 120 mm Abstand von der schwingenden Fläche ist daher ein sogen. Fernfeld mit homogener Energieverteilung vorhanden. Die gleichmäßige Durchdringung des Froschherzens mit Ultraschall ist ferner weitgehend dadurch gewährleistet, daß bei der benutzten Frequenz von 800 Khz die Halbwertschicht (ca. 50 mm) über 10mal größer ist als die gesamte Dicke des zu beschallenden Gewebes, welche auch in den von den Schallwellen tangential getroffenen Herzabschnitten nicht viel größer als die doppelte Wandstärke zu veranschlagen ist.

Verluste an Ultraschallenergie beim Übergang von Wasser in Gewebe sind gering, da Dichte, Schallgeschwindigkeit und somit auch der Wellenwiderstand für beide Medien nahe beieinander liegen (vgl. *Pätzold*, *Güttner* u. *Bastir*<sup>80</sup>). In ultraakustischer Hinsicht besteht zwischen Ringerlösung und reinem Wasser kein Unterschied (*Rüfer*<sup>91</sup>).

Die absolute Messung der vom Objekt aufgenommenen Ultraschallenergie ist physikalisch schwierig und dementsprechend bei biologischen Versuchen noch nicht befriedigend möglich. Wesentlich ist jedoch, daß die Verabfolgung der Ultraschallenergie quantitativ reproduzierbar ist. Das ist in der angewandten

Versuchsanordnung dadurch gewährleistet, daß nur die vom Schallsender abgegebene, d. h. die von dem angekoppelten Medium tatsächlich aufgenommene, umgesetzte oder vernichtete Schallenergie gemessen bzw. einreguliert wird (vgl. Schmitz<sup>99</sup>). Mit Ausnahme der geringen Variation der Herzgröße ist das beschallte Medium in allen Versuchen unveränderlich. Somit ist hier die Dosierung hinreichend exakt reproduzierbar.

Da entgastes Wasser praktisch keine Ultraschallenergie absorbiert, nimmt die Dichte der vom Sender abgegebenen Energie nur infolge der Divergenz des Strahlenbündels ab (Pohlman<sup>82</sup>). Dadurch vermindert sich in 120 mm Abstand von der Sendefläche die Energie auf 60 %. Zur angenäherten Ermittlung des absoluten Betrags der dem Froschherzen zugeführten Energie sind also die im Protokoll angegebenen Dosen mit dem Faktor 0,6 zu versehen.

Die Wahl der Frequenz wurde durch praktisch technische Gesichtspunkte bestimmt sowie durch den Umstand, daß für 800 Khz die für die Wechselwirkung mit tierischem Gewebe einschlägigen physikalischen Daten am genauesten bekannt sind.

Die Temperaturkonstanz der Badflüssigkeit liegt, auch bei langdauernder Beschallung, innerhalb  $0,1^{\circ}$  und wird noch verbessert durch den Rühreffekt des Ultraschalls.

Die Ultraschall-Gleichströmung kann das teilweise frei bewegliche Herz etwas verschieben. Die Hebelregistrierung ist jedoch gegen solche Verschiebungen in der Achsenrichtung des Schallfelds völlig unempfindlich.

Für die von Barth, Pätzold u. Wachsmann<sup>9</sup> empfohlene Anwendung des stehenden Wellenfelds ist das Froschherz ein zu großes Objekt, das sich nicht eindeutig in die Wellenbäuche des Drucks bzw. der Schnelle einstellen läßt.

## C. Versuche

In den abgebildeten Kurven liegt die Systole oben. Kreuz bedeutet Wechsel des Kanüleninhalts gegen Ringerlösung. Die Beschallungszeit ist durch Pfeile über der Zeitlinie markiert; Ziffern bedeuten die Intensität in  $\text{W}/\text{cm}^2$  emittierter Energie. Zeitmarken (wenn nicht anders bezeichnet): 60 und 30 sec.

### I. Einfache Wirkungen des Ultraschalls am Froschherz

#### 1. Inotrope Wirkung

Bei der Beschallung des spontan schlagenden Herzens zeigen sich Veränderungen des Mechanogramms, die innerhalb von einigen Sekunden nach Einschalten des Ultraschalls oder nach einer Latenzzeit von höchstens 10 min auftreten. Die Sofortwirkung (Abb. 2 A) ist gekennzeichnet durch sprunghaftes Ansteigen der Hubhöhe, meist verbunden mit einer Einschränkung der diastolischen Erschlaffung. Die Dauer der Systole wird verlängert. Eine vollständige Kontraktur wird jedoch nicht beobachtet, auch nicht vorübergehend. Während der weiteren Beschallung mit gleicher Intensität nimmt die diastolische Entspannung langsam wieder zu unter vorläufiger Beibehaltung der Hubhöhe, bis nach längerer Zeit (bis zu 1 h) die Ausgangslage wieder erreicht ist. Nach Absetzen des Ultraschalls erfolgt die Rückkehr zur Ausgangsamplitude rascher.

Ähnliche, wenn auch viel weniger ausgeprägte, Wirkungen des Ultraschalls auf die Kontraktionsgröße wurden von Harvey<sup>46</sup> mit 340 Khz am Schildkrötenvorhof sowie von Förster u. Holste<sup>37</sup> mit 145 Hhz am „Kaltblüterherz“ beobachtet. Harvey nannte sie Tonussteigerung. Förster beschrieb sie als Amplitudenverkleinerung.

Die beschriebene Wirkung mit Tendenz zur Kontraktur ist besonders ausgeprägt bei frischen, leistungsfähigen Herzen. Daneben wird, vorwiegend an Herzen, welche durch längeres Arbeiten oder häufigeren Wechsel des Kanüleninhalts hypodynam geworden sind, ein anderer Wirkungstyp beobachtet: Nach einer Latenzzeit von mehreren Minuten vergrößert sich die Amplitude allmählich und ohne Neigung zu Kontraktur (Abb. 2 B). Unter Fortdauer der Beschallung erreicht die Amplitude innerhalb weniger Minuten wieder ihre ursprüngliche Größe vor der Ermüdung.

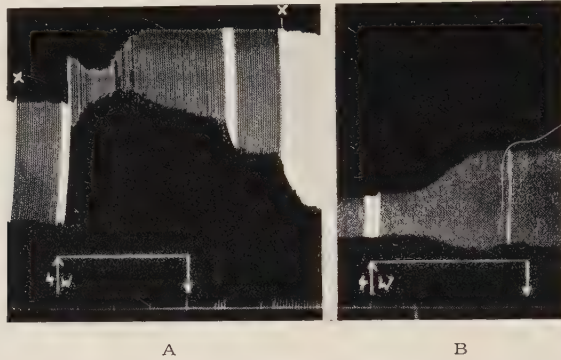


Abb. 2. Inotrope Ultraschallwirkung. Spontan schlagendes Herz; A frisch, B hypodynam.

Beide Typen der Ultraschallwirkung lassen sich auch am elektrisch gereizten Ventrikel in genau der gleichen Weise wie am spontan schlagenden Herz reproduzieren.

Nach Abklingen der Ultraschallwirkung und Rückkehr der Amplitude zu ihrer Ausgangsgröße ist der inotrope Effekt mehrfach wiederholbar.

## 2. Chronotrope Wirkung des Ultraschalls

Durchwegs erfolgen auf Beschallung des spontan schlagenden Herzens zunächst einige Extrasystolen mit kompensatorischen Pausen. Bei fort-dauernder Beschallung nehmen die Extrasystolen an Häufigkeit ab und verschwinden dann vollständig. Sie werden abgelöst von einer Frequenz-erhöhung mit regulärem Rhythmus (Abb. 3), welche nach Absetzen des Ultraschalls rasch, manchmal schlagartig wieder dem ursprünglichen Rhythmus Platz macht. Die vorübergehenden Irregularitäten treten immer auf beim Beschallen frischer Herzen, welche auf Ultraschall stark systolisch reagieren. Bei Herzen, die unter Ultraschalleinwirkung ihre Amplitude stetig und ohne Neigung zu Kontraktur vergrößern, werden Extrasystolen nicht beobachtet. Hier steigt die Frequenz im Verlauf einiger Minuten ebenfalls stetig an (vgl. Abb. 2 B).

Die Frequenzsteigerung beträgt durchschnittlich 20 %.

Nach Wiederherstellung der Ausgangsfrequenz ist die Frequenzsteigerung durch Ultraschall beliebig oft am gleichen Herz zu reproduzieren.

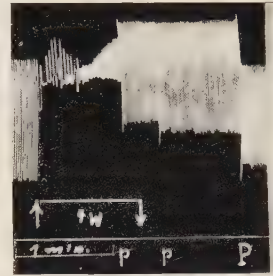


Ein Frequenzanstieg bei Beschallung des Froschherzens wurde ohne Angabe von Einzelheiten von *Harvey*<sup>46</sup> sowie *Förster* u. *Holste*<sup>37</sup> beschrieben.

Die im Mechanogramm festgehaltenen Frequenzänderungen entsprechen den von *Keidel*<sup>56</sup> am Aktionspotential des beschallten isolierten Froschherzens erhobenen Befunden. Übereinstimmung besteht auch hinsichtlich der durch Ultraschall bewirkten Irregularität und besonders derjenigen Aktionsstromveränderungen, die bei gezielter Beschallung der Vorhof-Kammer-Grenze von *Keidel* festgestellt wurden. Eine Topographie diskreter Angriffsorte des Ultraschalls, analog der von *Keidel* auf verschiedene Herzabschnitte gerichteten Beschallung, ist mit der angewandten Versuchsanordnung nicht durchführbar. Chronotrope wie inotrope Wirkung des Ultraschalls erfolgen unabhängig davon, auf welche Fläche des Herzens die Ultraschallwellen zuerst auftreffen.

Zur Kontrolle, daß die beobachteten Wirkungen nicht etwa durch Effekte vagabundierender, vom Schallsendekopf ausgehender Ströme vorgetäuscht werden, wurde außer der selbstverständlich durchgeführten Erdung der Badflüssigkeit die Schallzufuhr bei weiterschwingendem Quarz unterbrochen durch Abschirmung mittels einer kleinen Schaumgummiplatte: Die Ultraschalleffekte verschwinden sofort. Besonders deutlich läßt sich das zeigen an der Frequenz des mit Bariumchlorid (s. u.) zur Automatie angeregten Ventrikels.

Die erregbarkeitsfördernde Wirkung des Ultraschalls kommt auch am elektrisch gereizten isolierten Ventrikel zum Ausdruck. Vielfach wird hier die, sonst stundenlang konstante, minimale Reizspannung unter Ultraschalleinwirkung erniedrigt (vgl. Tab. 1) und zwar um Beträge zwischen 5 und 50 %. Die Reizschwelle pflegt in dem Maße wieder anzusteigen, in dem die inotrope Wirkung zurückgeht.



Frequenz:  
42 58 48  
Abb. 3. Chronotrope Ultraschallwirkung. Spontan schlagendes Herz. p = 3 min, P = 30 min Pause.

Tabelle 1

Versuch Nr.	Skalenteile (1 Sktl = 3.5 V)		
	A	B	C
162	7,8	4,2	8,0 (25 min nach US)
166	4,0	2,2	4,1 (11 " " " )
170	2,7	2,5	—
171	4,5	4,3	4,5 (17 " " " )
174	2,5	2,3	—
175	3,0	2,8	3,1 (25 " " " )
177	3,1	2,2	2,9 ( 6 " " " )

Ventrikel. Minimale Reizspannung A) vor, B) während, C) nach Beschallung mit 4 W/cm<sup>2</sup>.

Die Beobachtung, daß bei Beschallung des elektrisch gereizten Ventrikels Extrasystolen mit kompensatorischer Pause den Reizrhythmus durchschlagen, darf wohl zunächst als Ausdruck einer durch Ultraschall

geförderten spontanen Reizbildung gedeutet werden, da auch in stillstehenden ungereizten Ventrikelpräparaten die Automatie durch Beschallung wieder erregt wird. Ebenso kann Ultraschall ein ohne erkennbare Ursache zum Stillstand gekommenes ganzes Herz wieder zu regelmäßiger Spontanitätigkeit veranlassen, die nach Absetzen der Beschallung oft längere Zeit anhält. Abb. 4 gibt eine von fünf gleichartigen Beobachtungen wieder.

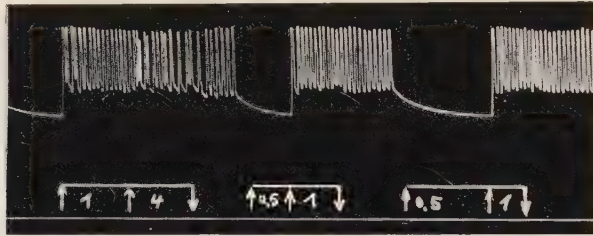


Abb. 4. Reizbildung durch Ultraschall in einem zum Stillstand gekommenen spontan schlagenden Herz.

### 3. Dosierung

Es war zunächst zu erwarten, daß das Froschherz — im Gegensatz zu Einzelzellen in den Experimenten mit Blutkörperchen oder Mikroorganismen — zur Ermittlung von Dosis-Wirkungs-Beziehungen in Bezug auf Ultraschallenergie nicht geeignet ist, und zwar wegen der nicht übersehbaren und daher nicht reproduzierbaren Verhältnisse der Energieverteilung, Reflexion, Beugung und Interferenz von Ultraschallwellen im Gewebe. Doch ergaben sich auch bei Beschallung des gesamten Organs reproduzierbare Befunde hinsichtlich der Dosierung.

In der benutzten Versuchsanordnung werden deutliche Ultraschallwirkungen auf Kontraktion und Frequenz bei Energiebeträgen beobachtet, die  $2 \text{ W/cm}^2$  (emittiert), d. h.  $1,2 \text{ W/cm}^2$  (effektiv) betragen. Unter Berücksichtigung der verwickelten Applikationsverhältnisse kann also dieser Energiebetrag nur als ungefähre Schwellendosis bezeichnet werden. Dieser Schwellenwert gilt auch für die Anregung eines stehenden Herzens zu spontaner Tätigkeit bzw. des stehenden Ventrikels zur Automatie.

Die in den beschriebenen Versuchen durchwegs angewandte Dosis von  $4 \text{ W/cm}^2$  beträgt das Doppelte der Schwellendosis. Daß die Dosierung von  $4 \text{ W/cm}^2$  auch für das Froschherz noch im „therapeutischen“ Bereich liegt, wird dadurch bestätigt, daß in mehr als 200 Fällen von einfacher Beschallung des spontan schlagenden Herzens nur dreimal eine Frequenzminderung und dreimal ein diastolischer Stillstand kurz nach Einschalten des Ultraschalls beobachtet wurde. In diesen Fällen war der Stillstand nach Verringerung bzw. Absetzen der Dosis sofort spontan reversibel. In den Versuchen von Keidel betrug die Schwellendosis für reversiblen Herzstillstand ebenfalls  $4 \text{ W/cm}^2$ .

Die hier am Froschherz ermittelten wirksamen Ultraschalldosen liegen in derselben Größenordnung wie bei bisher angestellten biologischen Versuchen im gleichen Frequenzbereich.

Als wirksame Dosen werden angegeben: Abtötung von Ciliaten, Kaulquappen und Weißfischen mit  $2\text{--}5\text{ W/cm}^2$ ; Hämolyse mit  $1\text{--}4\text{ W/cm}^2$  (vgl. Barth u. Wachsmann<sup>10</sup>). Diffusionsänderung an lebenden Membranen durch  $1,5\text{ W/cm}^2$  (Lehmann, Becker u. Jaenicke<sup>64</sup>) sowie durch  $1\text{--}3\text{ W/cm}^2$  (Baumgartl<sup>13</sup>). Vergrößerung des Aktionsstroms des N. ischiad. durch  $1,5\text{--}3\text{ W/cm}^2$  (Schmitz<sup>97</sup>) bzw. seiner Einzelfasern mit  $0,5\text{ W/cm}^2$  (Keidel u. Kern<sup>55</sup>). Aufhebung des Kammerflimmerns am isolierten Kaninchenherz durch  $1\text{--}1,5\text{ W/cm}^2$ , am Katzenherz in situ durch  $3\text{--}4\text{ W/cm}^2$ , am Hundeherz in situ durch  $0,5\text{--}4\text{ W/cm}^2$  (Fischer u. Fröhlicher<sup>36</sup>).

Ein Vergleich der am Froschherz wirksamen Ultraschall Dosen mit den in der Therapie verwendeten Dosen ist bei der Unkenntnis des therapeutischen Wirkungsmechanismus kaum statthaft. Sinnvoller erscheint eine Gegenüberstellung der am Froschherz wirksamen Dosen mit der therapeutisch sicher wirksamen, d. h. möglicherweise schädlichen Dosis. Diese wird im allgemeinen bei stehendem Schallkopf in der Höhe um  $0,5\text{ W/cm}^2$  angegeben<sup>106</sup>. Sie läßt sich vergleichen mit der zur Reizbildung im stehenden Herzen erforderlichen Dosis von  $0,6\text{ W/cm}^2$  (vgl. Abb. 4). Histologisch faßbare Schäden sind durchwegs erst bei Intensitäten über  $2\text{ W/cm}^2$  festgestellt worden (Angerer, Barth u. Bruns<sup>6</sup>; Baumann u. Presch<sup>12</sup>; Gloggenzießer<sup>43</sup>; Wöbbecke<sup>111</sup>).

Die chronotrope oder inotrope Wirkung setzt erst nach Überschreitung eines gewissen Schwellenwerts der Ultraschallintensität ein. Unterhalb des Schwellenwerts läßt sich durch Steigerung der Einwirkungsdauer eine sichtbare Wirkung nicht hervorrufen. Hierin bestätigt sich die bisherige Erfahrung, daß biologische Ultraschallwirkungen erst nach Überschreitung einer bestimmten Intensitätsschwelle ablaufen (Angerer u. Streibl<sup>7</sup>; Wolf<sup>112</sup>). Bei Erhöhung der eingeschallten Intensität läßt sich eine Steigerung der inotropen oder chronotropen Wirkung nicht mit Sicherheit feststellen. Dies würde für ein Alles oder Nichts-Prinzip bei der beobachteten Wirkung sprechen. Oberhalb der Schwellendosis kann durch Verlängerung der Einwirkungszeit die einmal eingetretene inotrope wie auch chronotrope Wirkung nicht gesteigert werden. Im Gegenteil werden bei fortlaufender Zufuhr einer wirksamen Ultraschalldosis beide Wirkungen langsam wieder verringert. Wie bei der Hämolyse (Barth, Erlhof u. Streibl<sup>8</sup>) oder bei der Abtötung von Protozoen und Kaulquappen (Wolf<sup>112</sup>) wirkt also auch am Froschherz der Ultraschall nicht als  $c \times t$ -Gift.

#### 4. Jahreszeitliche Schwankungen der Ultraschallwirkung

Das Ausmaß der inotropen Ultraschallwirkung am Froschherz kann je nach der Jahreszeit sehr verschieden sein. In einer ad hoc aufgestellten Versuchsreihe wurden zwischen dem 10. und 20. jeden Monats je 10 spontan schlagende Herzen von frisch gefangenen Esculenten 10 min lang mit je  $4\text{ W/cm}^2$  beschallt. Eine positiv inotrope Wirkung wurde in denjenigen Fällen als vorhanden bezeichnet, in denen die Amplitude um mindestens  $\frac{1}{5}$  vergrößert oder die Fußpunkte des Mechanogramms um mindestens  $\frac{1}{5}$  der Ausgangshöhe angehoben wurden. In vielen der als



negativ bezeichneten Fälle ist eine Veränderung der Kontraktionsgröße überhaupt nicht vorhanden. Unter dem angegebenen Kriterium ist in den 120 Versuchen des gesamten Jahres der inotrope Ultraschalleffekt 57 mal feststellbar; 63 mal fehlt er. Aus der graphischen Darstellung der monatlichen Verteilung (Abb. 5) geht eine Abhängigkeit der inotropen Wirkungsstärke des Ultraschalls von der Jahreszeit eindeutig hervor. Die inotrope Wirkung ist am häufigsten und stärksten vorhanden in den Monaten Dezember—April, in den übrigen Monaten dagegen selten und nur schwach ausgeprägt.

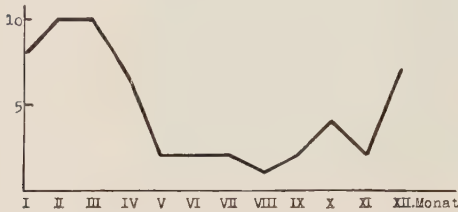


Abb. 5. Jahreszeitliche Verteilung der inotropen Ultraschallwirkung auf das spontan schlagende Herz. Ordinate: Zahl der positiv verlaufenen Versuche von jeweils 10 angestellten Versuchen.

Im Gegensatz zu der inotropen Wirkung des Ultraschalls ist seine chronotrope Wirkung während des ganzen Jahres gleichmäßig stark vorhanden, auch in den Fällen, in denen die inotrope Wirkung gänzlich fehlt.

Aus den wenigen exakten Mitteilungen über die jahreszeitliche Abhängigkeit physiologischer und pharmakodynami-

scher Vorgänge am Froschherz, insbesondere aus *Loewis*<sup>71</sup> Arbeiten über die humorale Herznervenwirkung ist ein Hinweis auf die Natur der Ultraschallwirkungen nicht zu entnehmen, da die Reizschwelle des für inotrope Wirkungen allenfalls zuständigen Accelerans im Winter gerade erhöht ist.

Durch Änderung der Umgebungstemperatur der Frösche läßt sich in vielen Fällen die entsprechende jahreszeitliche Reaktionsweise des Froschherzens herbeiführen (vgl. *Cori*<sup>24</sup>; *König*<sup>60</sup>; *Meyer*<sup>75</sup>; *Nickerson* u. *Nomaguchi*<sup>79</sup>). Der — in Analogie zu diesen Möglichkeiten der Umstimmung — an 10 Esculenten unternommene Versuch, durch Aufbewahrung der Tiere bei 3° während 5—20 Tagen im Oktober die Rate der positiv inotropen Ultraschallwirkung zu erhöhen, war erfolglos.

## II. Untersuchungen zur Klärung des Mechanismus der Ultraschallwirkung

Zur Deutung der beobachteten Wirkungen können morphologisch faßbare Ultraschallwirkungen nicht herangezogen werden, weil sie im Gegensatz zu den Wirkungen am Froschherz durchwegs irreversibler Natur sind bzw. nur irreversible Vorgänge anzeigen (vgl. dazu die Ergebnisse von *Gloggengießer*<sup>43</sup>; *Angerer*, *Barth* u. *Bruns*<sup>6</sup>). Da ferner der Herzmuskel gegen Ultraschall widerstandsfähiger ist als quergestreifter oder glatter Muskel (*Garay* u. *Gerendás*<sup>41</sup>), sind gröbere Strukturveränderungen als Ursache der beobachteten Wirkungen ohnehin unwahrscheinlich. Ebenso wenig können die allgemein als irreversibel und destruierend erkannten Kavitationserscheinungen zur Erklärung herangezogen werden.

Unter den angewandten Versuchsbedingungen ist mit der Entstehung von Wasserstoffsuperoxyd zu rechnen und zwar in einer Konzentration (*Bergmann*<sup>16</sup>; *Akiya*<sup>2</sup>), die zur Verbesserung der Sauerstoffversorgung

ausreichen würde. Dieser Vorgang kommt als Ursache für inotrope Wirkungen jedoch nicht in Betracht, wie Kontrollversuche mit Veränderung der Sauerstoffzufuhr zeigen. Für einen direkten Angriff am Froschherz mit systolischer Wirkung (Mita<sup>76</sup>) wäre die Konzentration des allenfalls entstehenden Wasserstoffsuperoxyds zweifellos zu gering.

Veränderungen der Wasserstoffionenkonzentration durch Ultraschall sind bekannt, so im Blut in vitro als Erhöhung des pH (Lindemann<sup>67</sup>); im Unterhautgewebe als Erhöhung oder Senkung in Abhängigkeit von der Ultraschalldosis (Hornykiewytsch<sup>52</sup>). Nach Wilbrandt u. Koller<sup>110</sup> ist jedoch eine Änderung des pH der Ringerlösung zwischen 6,0 und 8,0 praktisch bedeutungslos für die Hubhöhe des Froschherzens. Nach del Castillo-Nicolau<sup>20</sup> hat eine pH-Schwankung zwischen 4,8 und 11,0 keinen wesentlichen Einfluß auf die elektrische Reizschwelle des Froschherzens.

1. Die Frage, ob die aus der Schallenergie stammende Wärmeenergie am Zustandekommen spezifischer Ultraschalleffekte überhaupt beteiligt ist, wird immer noch sehr umstritten; wahrscheinlich läßt sie sich für viele Effekte nicht generell klären. Auch in Einzelfällen ist die Entscheidung bislang vielfach nicht möglich, wofür die Ultraschallhämolyse<sup>21, 67, 8, 7, 53</sup> oder die Beeinflussung der Permeabilität von Membranen durch Ultraschall<sup>13, 93, 63</sup> aktuelle Beispiele sind.

Die bei der Absorption von Ultraschall (800 KHz, 4 W/cm<sup>2</sup>) im quergestreiften Muskel gemessene Temperaturerhöhung um maximal 5 ° (Pohlman u. Mitarb.<sup>83</sup>) liegt noch im physiologischen Bereich. Man hat daher zur Erklärung unphysiologischer Ultraschallwirkungen die Hypothese einer inhomogenen, selektiven Erwärmung an Grenzflächen von Medien verschiedener Dichte herangezogen (Lehmann<sup>63</sup>) und auf Grund von Vergleichen mit einfachen Wärmeeffekten bei der Hämolyse sowie bei Permeabilitätsänderungen von Membranen die Erwärmung an Grenzschichten auf etwa 40 ° bis 60 ° veranschlagt<sup>13, 93, 53, 67</sup>.

Die Kenntnis der Reaktionen des Froschherzens auf Temperaturänderungen gibt nun unmittelbaren Aufschluß über eine etwaige Beteiligung von Wärmewirkungen an den beobachteten Ultraschalleffekten. Der Temperaturkoeffizient  $Q_{10}$  der Frequenz des Froschherzens beträgt zwischen 20 ° und 27 ° annähernd 2 (Gellhorn<sup>42</sup>). Da in diesem Temperaturbereich die Temperatur-Frequenz-Kurve linear verläuft, wäre für die bei der Beschallung erfolgende Frequenzsteigerung um 20 % eine Erwärmung des Herzens um 2 ° erforderlich, vorausgesetzt, daß die chronotrope Wirkung des Ultraschalls nur durch Erwärmung zustande kommt. Die errechnete Temperatursteigerung um 2 ° deckt sich zwar mit den Temperaturmessungen im beschallten Muskel durch Pohlman<sup>83</sup>. Praktisch wird die Erwärmung des Herzens jedoch verhindert durch die große Kühlwassermenge, welche das Herzvolumen mehr als 1000fach übertrifft. Eine selektive Erwärmung an Grenzflächen würde durch raschen Wärmeaustausch ebenfalls verhindert werden. Gegen die Erwärmung, sei sie homogen oder inhomogen, spricht außerdem die häufig zu beobachtende Latenzzeit von

mehreren Minuten zwischen Beginn der Beschallung und Frequenzsteigerung. Größe und zeitlicher Verlauf der ultraschallerzeugten Frequenzsteigerung sprechen also gegen ihre thermische Entstehungsweise.

Da, im Gegensatz zum Temperaturkoeffizienten der Frequenz, der Temperaturkoeffizient für die Kontraktionsgröße des Froschherzens nicht einheitlich beurteilt wird (vgl. Gellhorn<sup>42</sup>), wurde die Wirkung einer den thermischen Verhältnissen beim Beschallungsvorgang nachgeahmten Temperatursteigerung mit der Wirkung des Ultraschalls verglichen.

Dazu wurden die von Pohlman<sup>83</sup> ermittelten Temperaturverhältnisse bei der Beschallung der Glutaealmuskulatur möglichst genau nachgeahmt. Das Bad der Froschherzapparatur wurde so rasch erwärmt, daß in unmittelbarer Umgebung des Herzens die Wassertemperatur innerhalb 30 sec um mindestens 5 ° und höchstens 7 ° anstieg.

Wie Abb. 6 zeigt, nimmt bei Erwärmung um 5 ° innerhalb 30 sec die Amplitude um ca. 20 % ab und die Frequenz um ca. 25 % zu. Nach Abkühlung auf 20 ° wird mit 4 W/cm<sup>2</sup> beschallt. Dabei steigen Frequenz und Amplitude an. Die Effekte bei Erwärmung und darauffolgender Beschallung können an gleichen Herzen mehrfach in der gleichen Weise wiederholt werden. Der elektrisch gereizte Ventrikel zeigt das gleiche Verhalten. Sämtliche Versuche (10 am spontan schlagenden Herz, 5 am elektrisch gereizten Ventrikel) verlaufen gleichartig. Sie zeigen, daß Ultraschall auf die Amplitude entgegengesetzt wirkt wie rasche Erwärmung. Somit kann eine Wärmewirkung am Zustandekommen der inotropen Wirkung des Ultraschalls nicht beteiligt sein.

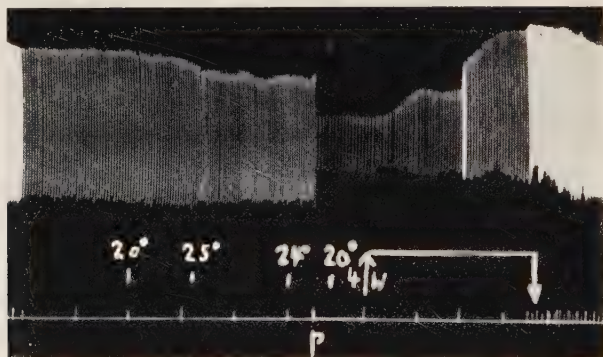


Abb. 6. Vergleich zwischen rascher Erwärmung und Beschallung. Spontan schlagendes Herz. p = 20 min Pause.

Der Befund, daß der inotrope Ultraschalleffekt dem chronotropen oft vorseilt (Abb. 2), besagt an sich schon, daß die inotrope Wirkung kein Wärmeeffekt ist. Denn ein solcher müßte unter allen Umständen von einer sofortigen Frequenzsteigerung begleitet sein. Der Einwand, daß die Frequenzsteigerung infolge verzögerten Eintritts möglicherweise nicht mehr beobachtet worden sei, ist nicht stichhaltig, da bei Erwärmung die Frequenzsteigerung der Temperatursteigerung um höchstens 1 min nachhinkt.

Keidel<sup>56</sup> folgert aus der zeitlichen Abklingkurve der ultraschallerzeugten Frequenzsteigerung, daß eine einfache Wärmewirkung hier nicht vorliegt. Das gleiche läßt sich für die inotrope Wirkung des Ultraschalls sagen.



Durch den Vergleich der einfachen Erwärmung mit der Beschallung läßt sich eine Beteiligung der Wärme an der chronotropen Ultraschallwirkung noch nicht mit letzter Sicherheit ausschließen. Doch fällt auf, daß die minimale Reizspannung, welche durch Beschallung gesenkt werden kann, sich bei der raschen Erwärmung nicht erniedrigt, sondern allenfalls ansteigt, wie die Nichtbeantwortung einiger elektrischer Reize anzeigt. Auch werden bei rascher Erwärmung nicht die für die Ultraschallwirkung typischen Extrasystolen beobachtet.

Nach Barth, Pätzold u. Wachsmann<sup>9</sup> läßt sich durch Variation der Ausgangstemperatur entscheiden, ob eine Ultraschallwirkung auf mechanischem oder thermischem Wege zustande kommt. Im letzteren Fall sollte der Ultraschalleffekt bei höherer Temperatur stärker ausfallen. Der diesbezügliche Versuch am Froschherz zeigt keine wesentliche Veränderung der Ultraschallwirkung bei gleichzeitiger Erwärmung um 6 °.

Die von einigen Autoren auf Grund von Vergleichen der Ultraschallwirkung mit einfacher Wärmewirkung postulierte Erwärmung auf 40 °—60 °<sup>53, 67, 93</sup> ist für das Froschherz, das seine Automatie oberhalb 40 ° einstellt, ohne weiteres abzulehnen.

## 2. Zur Frage eines humoralen Mechanismus der Ultraschallwirkung

Nach Absetzen des Ultraschalls wird das Abklingen der inotropen und chronotropen Wirkung durch Auswaschen beschleunigt. Holtz u. Mitarb.<sup>50</sup> hatten gezeigt, daß der Meerschweinchendarm sich unter Ultraschalleinwirkung kontrahiert und dabei Acetylcholin an die Badflüssigkeit abgibt.

Als Aktionsstoff mit den gleichen Wirkungen am Froschherzen wie Ultraschall käme in erster Linie Adrenalin in Frage. Dieser Verdacht wurde durch die Beobachtung bekräftigt, daß Ultraschall ähnlich wie Adrenalin (Trendelenburg<sup>103</sup>) auf hypodyname Herzen besonders stark inotrop wirkt. Die kurze Latenzzeit, in welcher die Ultraschallwirkung sich häufig entwickelt, ist kein Argument gegen die Möglichkeit eines humoralen Wirkungsmechanismus. Denn Loewi<sup>71</sup> konnte nach einer Reizdauer von nur 1 min die Freisetzung von Überträgerstoffen durch den Übertragungsversuch nachweisen.

## Übertragung des Inhalts eines beschallten Herzens auf ein normales Herz

Zwecks möglicher Anreicherung einer fraglichen Substanz arbeitete das beschallte Herz an einer kleineren Kanüle von 1,4 ml Fassungsvermögen unter sonst gleichen Verhältnissen. Nach der Vorschrift von Loewi<sup>72</sup> sowie Lissák<sup>68</sup> wurde der Kanüleninhalt wieder auf das Spenderherz übertragen nach Abklingen der primären Ultraschallwirkung und nach mehrfachem Auswaschen. Wegen der Möglichkeit einer durch vorhergehende Beschallung veränderten Reaktionsweise des Empfängerherzens wurden auch Übertragungen auf ein frisches Herz vorgenommen.

Von insgesamt	84 Übertragungsversuchen (November bis April)
verliefen:	19 (23 %) mit positiv inotr. Effekt am Empf.-Herz,
	19 (23 %) mit negativ inotr. Effekt am Empf.-Herz,
	46 (54 %) ohne inotr. Effekt am Empf.-Herz.
Darunter von	45 Versuchen mit Übertragung auf das gleiche Herz:
	4 (9 %) mit positiv inotr. Effekt am Empf.-Herz,
	11 (25 %) mit negativ inotr. Effekt am Empf.-Herz,
	30 (66 %) ohne inotr. Effekt am Empf.-Herz;
von	39 Versuchen mit Übertragung auf e. frisches Herz:
	15 (38 %) mit positiv inotr. Effekt am Empf.-Herz,
	8 (21 %) mit negativ inotr. Effekt am Empf.-Herz,
	16 (41 %) ohne inotr. Effekt am Empf.-Herz.

Als Versuche mit dem größten Gewicht für die Beurteilung weisen die Übertragungen auf das Spenderherz den geringsten Anteil an positiv inotropen Effekten bei der Übertragung auf. Insgesamt zeigt nur ein Viertel aller angestellten Versuche an, daß ein humoraler Mechanismus der positiv inotropen Ultraschallwirkung vorliegen könnte.

Dabei wurde auch die Möglichkeit berücksichtigt, daß ein etwa bei der Beschallung gleichzeitig entstehender Vagusstoff die positiv inotrope Wirkung des Reizinhalts verdeckt. Doch läßt sich weder durch Vorbehandlung mit Atropin in der Konzentration  $10^{-5}$  die Rate der primär positiv inotropen Ultraschalleffekte erhöhen, noch wird durch Zugabe von Atropin ein schwacher inotroper Beschallungseffekt verstärkt. Auch am Empfängerherz ist durch Atropinzusatz eine Verstärkung der Wirkung des Ultraschallinhalts nicht zu erzielen.

Ein weiterer Hinderungsgrund für das Auftreten positiver Übertragungseffekte könnte darin zu suchen sein, daß etwa frei gesetztes Adrenalin durch den Ultraschall selbst bzw. durch die dem Ultraschall eigene Oxydationswirkung wieder zerstört wird. In vitro hat Kusano<sup>61</sup> die Zerstörung von Adrenalin durch Ultraschall nachgewiesen; Atropin erwies sich ihm dagegen als ultraschallbeständig. Wie Kontrollversuche zeigen, ist unter den bei den Übertragungsversuchen vorliegenden Verhältnissen Adrenalin gegen Ultraschall beständig.

Der Beweis für oder gegen die Mitwirkung von Adrenalin bei den Ultraschalleffekten läßt sich führen durch

### Beschallung bei gehemmter Adrenalinwirkung

Als Adrenolyticum diente teils Ergotamin, teils das Gemisch der Dihydroverbindungen von Ergocristin, Ergocornin und Ergokryptin. Nach dem Vorgehen von Navratil<sup>77</sup> wurde das Herz mit Ergotamintartrat  $5 \times 10^{-5}$  in bicarbonatfreier Ringerlösung 30 min vorbehandelt. Bei Verwendung der hydrierten Alkaloide (in Form von Hydergin) wurden diese so stark verdünnt, daß die nach

Freudiger u. Rothlin<sup>38</sup> praktisch allein adrenolytisch wirksamen Dihydroverbindungen von Ergocornin und Ergokryptin zu gleichen Anteilen in einer Gesamtkonzentration von  $5 \times 10^{-5}$  einwirkten. Durch 15 min lange Vorbehandlung wurde sowohl die inotrope als auch die chronotrope Wirkung von stark wirksamen Adrenalindosen praktisch vollständig aufgehoben. Zuerst wurde jeweils die Ultraschallwirkung nach Vorbehandlung mit dem Adrenolyticum geprüft, dann mit Adrenalin  $10^{-7}$  die adrenolytische Wirksamkeit kontrolliert. Nach dreimaligem Auswaschen und einer Pause von 15 min erfolgte anschließend die Beschallung mit der zuerst angewandten Intensität.

Gleichartig in allen Versuchen wird die inotrope Wirkung des Ultraschalls durch das Adrenolyticum weder qualitativ noch quantitativ verändert, wohingegen die positiv chronotrope Wirkung des Ultraschalls aufgehoben oder in eine negative verwandelt wird (Abb. 7).

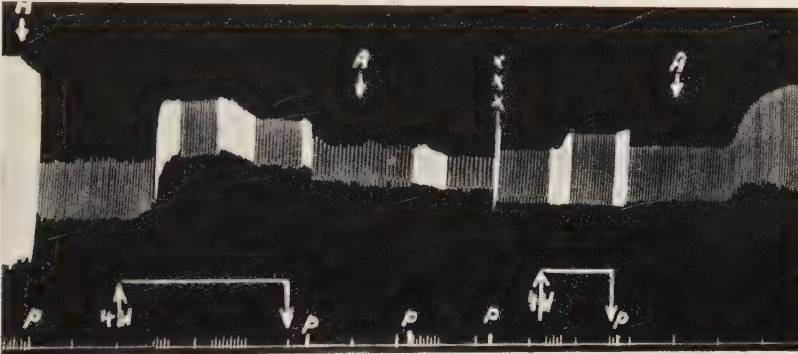


Abb. 7. Aufhebung der chronotropen Ultraschallwirkung durch Hydergin. H = Hydergin  $5 \times 10^{-5}$ . A = Adrenalin  $10^{-7}$ . p = 15 min Pause.

Wegen der erheblichen Streuung der prozentualen Frequenzänderungen wurden die Ergebnisse statistisch ausgewertet und dazu folgende Werte bestimmt:

$$\text{Mittlere Abweichung der Einzelbeobachtung vom Mittelwert} : \sigma = \pm \sqrt{\frac{\sum d^2}{n-1}}$$

$$\text{Mittlere Abweichung des Mittelwertes} : f_m = \pm \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

$$\text{Beurteilung der signifikanten Differenz der Mittelwerte der Versuchsreihen} : Q = \frac{\bar{m}_1 - \bar{m}_2}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_1} + \frac{\sigma_2^2}{n_2}}}$$

$$\text{Zufallsgrenze entsprechend dem } 3\sigma\text{-Wert einer Gaußschen Verteilung} : Q = 3 + \frac{10}{n_1 + n_2}$$

Tabelle 2 zeigt die für die Frequenzänderungen zahlenmäßig ausgewerteten Ergebnisse. Zwei Drittel der scheinbaren Fehler liegen innerhalb der Dispersion.

Die chronotrope Wirkung des Ultraschalls mit einer Frequenzsteigerung von durchschnittlich 22 % wird durch ein Adrenolyticum in hoch signifikanter Weise verändert, d. h. aufgehoben. Die durch das Adrenolyticum



herbeigeführte Umkehr der positiv chronotropen Ultraschallwirkung in eine schwach negative ist möglicherweise nur eine scheinbare und dadurch erklärlich, daß jetzt mangels einer chronotropen Wirkung die Vergrößerung der Amplitude wie üblich mit einer Verringerung der Frequenz einhergeht.

Tabelle 2

## Beschallung des isolierten Froschherzens

Vers. Nr.	W/cm <sup>2</sup>	mit Adrenolyticum				ohne Adrenolyticum			
		Frequ./min norm. US	Diff. (%)	Ampl.		Frequ./min norm. US	Diff. (%)	Ampl.	
44	2	46	46	0	+	42	48	+ 14	+
47	2	42	40	— 5	+	41	46	+ 12	+
182	4	16	15	— 6	+++	—	—	—	+++
184	4	13	17	+ 31	++	24	33	+ 38	++
185	4	27	22	— 19	+++	24	28	+ 17	+++
186	4	25	22	— 12	++	24	24	0	+
187	4	29	26	— 10	+++	27	33	+ 22	++
188	4	29	30	+ 3	+++	25	31	+ 24	+++
189	4	26	24	— 8	+++	25	35	+ 40	+++
193	4	30	26	— 13	++	28	36	+ 28	+++
$m_1 = - 4 \%$					$m_2 = + 22 \%$				
$\sigma_1 = \pm 14$					$\sigma_2 = \pm 12$				
$fm_1 = \pm 4$					$fm_2 = \pm 4$				

$$Q = 4,4$$

Frequenz und Hubhöhe des isolierten Froschherzens bei Beschallung nach Vorbehandlung mit einem Adrenolyticum sowie nach Auswaschen desselben.

Vers.Nr. 44 u. 47 Ergotamin  $5 \times 10^{-5}$ , sonst Hydergin  $5 \times 10^{-5}$ .

Die Versuche beweisen, daß Adrenalin am Zustandekommen der inotropen Ultraschallwirkung nicht beteiligt ist. Für die chronotrope Ultraschallwirkung würden sie gerade das Gegenteil beweisen — vorausgesetzt, daß entweder das bei der Beschallung frei gesetzte Adrenalin nur eine chronotrope, aber keine inotrope Wirkung hat oder daß die adrenolytische Hemmung sich nur auf die chronotrope Wirkung erstreckt.

Die erste Voraussetzung trifft nicht zu. Denn die inotrope Adrenalinwirkung ist ja erfahrungsgemäß gerade am hypodynamen Herz stark ausgeprägt; die als Folge der direkten Wirkung der Mutterkornalkaloide vorhandene Verkleinerung der Hubhöhe, die nach *Freudiger* u. *Rothlin*<sup>38</sup> regelmäßig eintritt, würde ferner das Herz für die inotrope Adrenalinwirkung sensibilisieren. Die andere Voraussetzung einer nur auf die Chronotropie beschränkten Hemmungswirkung der Adrenolytica ist ebenfalls nicht gegeben. Nach *Freudiger* u. *Rothlin* hemmen die Mutterkornalkaloide gleichmäßig sowohl die chronotrope als auch die inotrope Adrenalinwirkung. Nach *Nickerson* u. *Nomaguchi*<sup>79</sup> trifft dies jedenfalls für die Wintermonate zu. Schließlich zeigen die regelmäßig angestellten Kontrol-

len mit Adrenalin  $10^{-7}$  die sichere Hemmung beider Adrenalinwirkungen an. Es ist schwer vorstellbar, daß durch Beschallung die Hemmung der inotropen Adrenalinwirkung selbst gehemmt wird. Per exclusionem ausreichend begründet erscheint daher die Konsequenz, daß auch die chronotrope Ultraschallwirkung ohne Beteiligung von Adrenalin verläuft.

Hierfür liegt auch eine experimentelle Bestätigung vor: Die Ergotamin-Hemmung der chronotropen Ultraschallwirkung erfolgt, unabhängig von der Jahreszeit, im Sommer genau so wie im Winter. Nach *Nickerson* u. *Nomagouchi* <sup>79</sup> ist aber die chronotrope Wirkung von Adrenalin gerade im Sommer durch Ergotamin nicht hemmbar.

Die Hemmung der chronotropen Ultraschallwirkung durch Mutterkornalkaloide bietet zugleich ein Argument gegen ihre thermische Entstehungsweise. Denn die durch einfache Erwärmung erzeugte Frequenzsteigerung läßt sich, wie zu erwarten, durch Vorbehandlung mit Hydergin nicht unterdrücken.

Da Adrenalin an der chronotropen Ultraschallwirkung nicht beteiligt ist, wäre die Ergotaminhemmung hier nicht als adrenolytischer Vorgang aufzufassen. Dies erscheint wohl möglich. Denn *Freudiger* u. *Rothlin* <sup>38</sup> weisen darauf hin, daß die adrenolytische Wirkung am Froschherzen nur mit sehr hohen Alkaloidkonzentrationen eintritt, deren molare Konzentration die von Adrenalin 150—700 mal übertrifft. Die Autoren bezweifeln daher die Spezifität der Hemmungswirkung.

Wenn Adrenalin bei der Beschallung nicht freigesetzt wird, muß die bei den Übertragungsversuchen beobachtete positiv inotrope Wirkung des Kanüleninhalts beschallter Herzen als unspezifisch bezeichnet und auf Substanzen zurückgeführt werden, die von *Clark* <sup>22</sup>, *Loewi* <sup>70</sup> sowie *Lissák* <sup>68</sup> als sehr wirksam am hypodynamen Herz beschrieben wurden. Solche Substanzen liegen vermutlich auch dem positiv inotropen Effekt zugrunde, den *Teitel-Bernard* <sup>101</sup> erzielte, wenn er den Inhalt eines vorher hypodynam gemachten und dann plötzlich gedehnten Froschherzens auf das gleiche oder ein frisches Herz übertrug. Die bei der Dehnung wie üblich auftretende Steigerung von Frequenz und Amplitude erschien dann auch im Empfängerherz, war in diesem durch Vorbehandlung mit Ergotamin nicht hemmbar und war ferner unabhängig von der Jahreszeit. Die Ähnlichkeit mit den Verhältnissen bei der Beschallung ist auffallend. In beiden Fällen wirkt vermutlich die plötzlich einsetzende maximale Kontraktion fördernd auf die Abgabe unbekannter, inotrop wirksamer Stoffe aus dem Herzgewebe.

Die Frage, ob Histamin an den Ultraschallwirkungen auf das Froschherz beteiligt sein kann, muß kurz gestreift werden. Die Vermehrung von Histamin bzw. H-Substanzen ist bei vielen, vor allem bei therapeutischen Ultraschallwirkungen zwar oft vermutet worden (*Baumgartl* <sup>15</sup>; *Stuhlfauth* <sup>100</sup>; *Uebel* <sup>105</sup>), doch erst von *Holtz* u. Mitarb. durch Nachweis von Histamin in der Durchströmungsflüssigkeit einer beschallten Meer-schweinchenlunge wahrscheinlich gemacht worden. Es ist zweifelhaft, ob Histamin bzw. H-Substanzen im Froschherz überhaupt vorkommen (*Feld-*

berg u. Schilf<sup>34</sup>). Auch entspricht die Wirkung von Histamin auf das Froschherz im allgemeinen nicht den beobachteten Ultraschallwirkungen. Da aber auch eine fördernde Wirkung von Histamin auf Kontraktion und Frequenz des Froschherzens beschrieben ist (Einis<sup>33</sup>), wurden orientierende Versuche ausgeführt. Am spontan schlagenden Herz zeigt Histamin  $10^{-5}$  bis  $10^{-4}$  weder eine direkt fördernde Wirkung auf die Herztätigkeit noch eine Beeinflussung der spezifischen Ultraschallwirkungen.

Es gibt eine weitere humorale Herznervenwirkung beim Frosch: Nachdem Yasutake<sup>114</sup> durch elektrische Reizung des gemeinsamen Vagus-Sympathicus-Stamms des Krötenherzens eine Vermehrung des Calciumgehalts in der Ventrikelflüssigkeit um 13 % festgestellt hatte, gelang Lánčzos<sup>62</sup> die Übertragung dieses Reizinhaltts samt dem dazugehörigen inotropen Effekt und dem Beweis einer spezifischen Calciumwirkung. Der Versuch, etwas über einen möglicherweise ähnlichen Mechanismus bei der Reizung des ganzen Herzens mit Ultraschall zu erfahren, scheiterte daran, daß die für den Calciumnachweis optimale Versuchsbedingung, nämlich die Speisung des Herzens mit reiner Kochsalzlösung, bei der zusätzlichen Beschallung zu sofortigem Herzstillstand führt. Die Freisetzung von Calcium könnte auch allenfalls nur Begleiterscheinung, nicht Ursache der inotropen Ultraschallwirkung sein. Denn erst etwa 30 fache Erhöhung des Calciumgehalts der Speiseflüssigkeit könnte die inotrope Ultraschallwirkung annähernd nachahmen, wie der Vergleich mit Kurven von Fischer<sup>35</sup> zeigt.

Indessen führte der Versuch, durch Verringerung des Calciumgehalts in der Kanüle die Untersuchung der Calciumabgabe unter Einwirkung von Ultraschall doch noch zu ermöglichen, zu andersartigen Feststellungen.

### 3. a) Ultraschallwirkung auf das durch Calcium-entzug geschädigte Herz

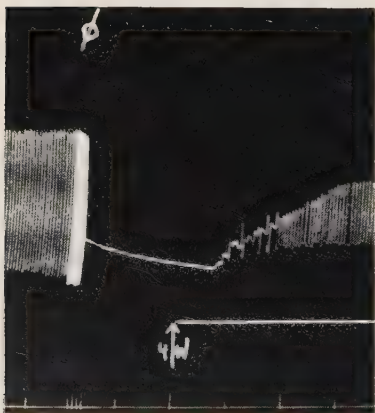


Abb. 8. Aufhebung des Calcium-Mangel-Stillstandes durch Ultraschall. Spontan schlagendes Herz. Bad ohne  $\text{CaCl}_2$ .  $\phi$  = Kanüle ohne  $\text{CaCl}_2$ .

Die Speisung des Herzens mit calciumarmer Ringerlösung bietet den Vorteil, daß die hierbei auftretende Veränderung der Herztätigkeit jederzeit durch Erhöhung des Calciumgehalts in der Speiseflüssigkeit weitgehend reversibel ist.

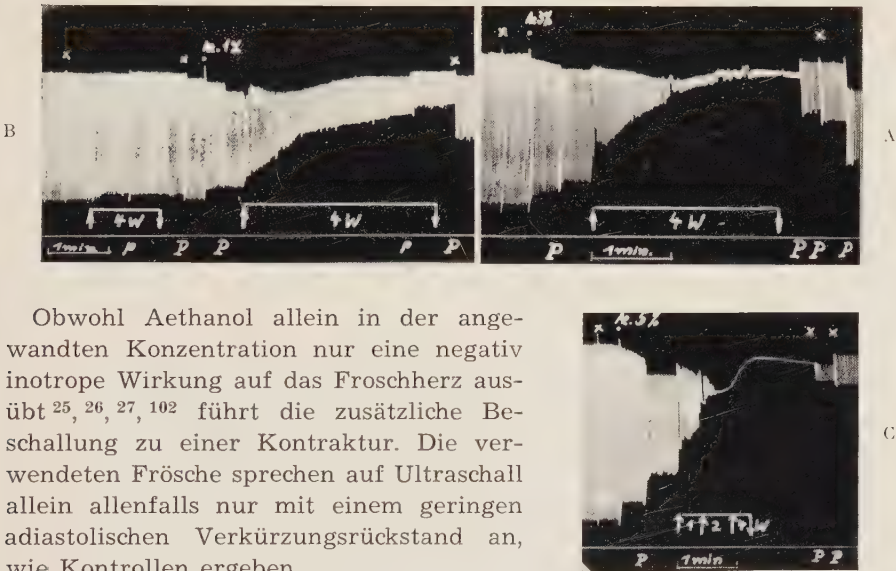
Die durch Calciummangel bewirkte Amplitudenverkleinerung kann durch Ultraschall ebenso aufgehoben werden wie durch Normalisierung des Calciumgehalts der Speiseflüssigkeit. Eine normale Herztätigkeit läßt sich durch Beschallung auch dann noch wiederherstellen, wenn das Herz durch völlige Abwesenheit von Calcium in der Badflüssigkeit sowie in der Kanüle zum diasto-



lischen Stillstand gekommen ist (Abb. 8). Dabei nimmt die Amplitude stetig zu und kann ihre Ausgangshöhe erreichen, die dem optimalen Calciumgehalt von 0,01—0,02 %  $\text{CaCl}_2$  entspricht. Eine Neigung zu Kontraktur bzw. zu dem bei der Beschallung frischer Herzen oft beobachteten Verkürzungsrückstand tritt bei Beschallung der durch Calciumentzug geschädigten Herzen nicht auf. Die Frequenz steigt wie üblich an.

#### b) Ultraschallwirkung auf das alkoholgeschädigte Froschherz

Das mit Aethanol geschädigte Herz antwortet auf Beschallung mit einer starken Tendenz zu Kontraktur, welche bei Erhöhung der Aethanolkonzentration in der Kanüle auf über 3 % vollständig wird (Abb. 9). Auswaschen von Aethanol bei fortdauernder Beschallung hebt die Kontraktur wieder auf.



Obwohl Aethanol allein in der angewandten Konzentration nur eine negativ inotrope Wirkung auf das Froschherz ausübt<sup>25, 26, 27, 102</sup> führt die zusätzliche Beschallung zu einer Kontraktur. Die verwendeten Frösche sprechen auf Ultraschall allein allenfalls nur mit einem geringen adlastischen Verkürzungsrückstand an, wie Kontrollen ergeben.

Gegen die Annahme, daß hier eine tiefgreifende Gewebsveränderung wie etwa eine durch Ultraschall beschleunigte „Alkoholhärtung“ vorliege, spricht sowohl die vollkommene Umkehrbarkeit des Vorgangs durch Entfernung des Alkohols als auch die Kontrolle, bei welcher mit der gleichen Alkoholkonzentration innerhalb 9 Stunden nur eine zunehmende Verminderung der Hubhöhe in diastolischer Richtung eintritt. In diesem Zustand führt der Ultraschall sofort eine Kontraktur herbei.

Überdies tritt die alleinige Wirkung von Aethanol in der angewandten Konzentration am Kaltblüterherz so rasch ein<sup>81, 88, 108</sup>, daß sie durch einen diffusionssteigernden Einfluß von Ultraschall praktisch nicht mehr beschleunigt werden könnte.

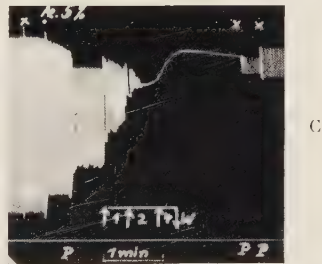


Abb. 9. Kombination von Aethanol mit Ultraschall. Spontan schlagendes Herz.  $p = 2$  min,  $P = 10$  min Pause. A: 1 %, B: 3 %, C: 5 % Aethanol

Unter bestimmten Bedingungen kann die lähmende Wirkung von Aethanol verhütet bzw. aufgehoben werden. Am Froschsartorius läßt sich die durch 5 % Aethanol verminderte Leistung wiederherstellen durch Erhöhung der Calciumkonzentration (Schein u. Rießer<sup>96</sup>). Ebenso wird am Froschherz die Vergiftung mittels 3 % Aethanol durch Vermehrung der Calciumionen weitgehend aufgehoben (Hergott<sup>48</sup>) und zwar optimal durch 0,03 %  $\text{CaCl}_2$  in der Endkonzentration. Für die Verwandlung der Alkohol-lähmung in eine Kontraktur durch zusätzliche Beschallung böte sich somit eine Erklärung an, falls sich eine durch Ultraschall bewirkte Ionenverschiebung am Herzen nachweisen ließe. Ein solcher Befund wäre auch interessant hinsichtlich der besonderen Ultraschallwirkung auf das durch Calciumentzug geschädigte Herz.

Die Beeinflussung der Membranpermeabilität durch Ultraschall wurde an Modellen sowie an lebenden biologischen Objekten vielfach untersucht ohne daß bisher eine eindeutige Beurteilung möglich war.

Zur Untersuchung von ultraschallbedingten Diffusionsänderungen ist das Froschherz gut geeignet, weil es auf Änderungen im Ionenmilieu, insbesondere der Calciumkonzentration, empfindlich und rasch reagiert. Die Versuchsanordnung ermöglicht Variationen der Salzkonzentration auf der Endocard- und Epicardseite.

Wie Abb. 10 zeigt, tritt die inotrope Ultraschallwirkung regelmäßig ein, unabhängig davon, ob die Konzentration von  $\text{CaCl}_2$  an der Herzaußenfläche 0 % und an der Innenfläche 0,02 % beträgt oder außen 0,02 % und innen 0,005 %, wobei der Umtausch der Konzentrationen am gleichen Herz vorgenommen wurde. Der Befund spricht gegen eine gerichtete Diffusionsbeschleunigung durch Ultraschall.

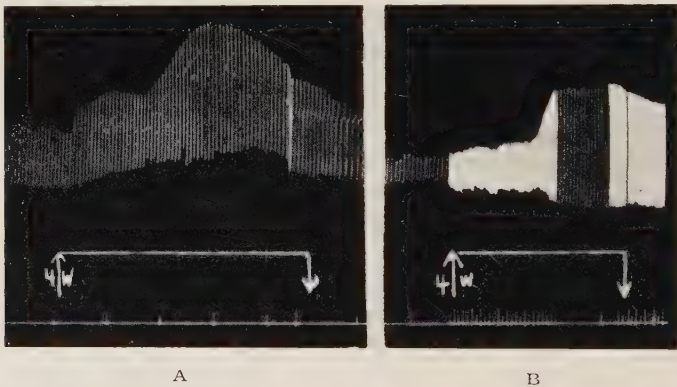


Abb. 10. Beschallung bei verschiedenem Calciumgehalt in Bad und Kanüle. Spontan schlagendes Herz. A: Ead ohne  $\text{CaCl}_2$ , Kan. 0,02 %  $\text{CaCl}_2$ . B: Ead 0,02 %  $\text{CaCl}_2$ , Kan. 0,005 %  $\text{CaCl}_2$ . A u. B am gleichen Herz.

Auch wenn die Diffusionsbeschleunigung nur die einwertigen Ionen betreffen würde, müßte sich dies infolge Verschiebung des K/Ca-Verhältnisses auf die Herztätigkeit auswirken. Auch für den Fall, daß der Angriffsort der Ionen und besonders der Calciumionen nicht im Zellinnern,

sondern an der Membran angenommen wird (Wilbrandt<sup>110</sup>), würde das Experiment darauf hinweisen, daß eine wesentliche Veränderung der Ionenverteilung durch Ultraschall nicht zustande kommt.

#### 4. Kombination von Ultraschall mit Kontrakturstoffen

Nach den bisherigen Versuchsergebnissen sind die zur Erklärung biologischer Ultraschallwirkungen im allgemeinen herangezogenen physikalischen und physikochemischen Vorgänge als Wirkungsmechanismen des Ultraschalls am Froschherz mit sehr großer Wahrscheinlichkeit auszuschließen.

Um seine Wirkungsweise am Froschherz enger abzugrenzen erschien es zunächst zweckmäßig den Ultraschall in seiner Eigenschaft als dosierbares kontrakturerzeugendes Agens mit bekannten Kontrakturgiften zu vergleichen.

Ein Herz, welches unter der Wirkung eines unterdosierten Kontrakturmittels wie Bariumchlorid oder Strophanthin steht, kann durch zusätzlichen mechanischen Reiz (kurzdauernde Dehnung, vermehrte Bildung von Kontraktionsreizen, verstärkte Kontraktion) in den Zustand der vollen Kontraktur übergehen (Fröhlich u. Pick<sup>39</sup>). Die gemeinsame Anwendung eines chemischen und mechanischen Reizes wird in der vorliegenden Anordnung dadurch erleichtert, daß auch letzterer dosierbar und seine Wirkung reversibel ist.

##### a) Kombination von Ultraschall mit Strophanthin

Zwecks Eliminierung der durch Ultraschall sowie durch Strophanthin erzeugten Frequenzänderungen, welche ihrerseits wiederum die Kontrakturbereitschaft beeinflussen können, wurde der elektrisch gereizte Ventrikel benutzt. Dieser bietet ferner den Vorteil, daß durch Abtrennung der Vorhöfe die Amplitude der isotonischen Kammerkontraktionen vergrößert wird sowie der systolische Stillstand durch Gifte leichter herbeizuführen ist (Amsler u. Pick<sup>4</sup>; Rössler<sup>90</sup>).

Orientierende Versuche ergaben, daß Strophanthin und Ultraschall sich in ihrer Kontrakturwirkung gegenseitig ergänzen. Zur Beurteilung einer synergistischen Wirkung beider wurde die Beschleunigung gemessen, welche die Ausbildung des Strophanthinstillstands durch zusätzliche Beschallung erfährt.

Bei der angewandten Suspension des Herzens in Ringerlösung führte die molare Strophanthinkonzentration von  $10^{-6}$  in der Kanüle nicht mit Sicherheit zum Stillstand. Bei  $2 \times 10^{-4}$  m Strophanthin war der Stillstand innerhalb 7 min vollständig.

Da zwecks sicherer Bestimmung des Zeitunterschieds die Frist bis zum Stillstand nicht zu kurz bemessen sein darf und da ferner ein maximal rasch erfolgender Strophanthinstillstand durch zusätzliche Kontrakturreize nicht mehr beschleunigt werden kann, wurde die Konzentration von  $2 \times 10^{-5}$  m Strophanthin gewählt.

Die zur Herbeiführung des systolischen Stillstands erforderliche Mindestkonzentration an Strophanthin liegt bei Suspension des Herzens in Ringerlösung höher als bei der üblichen Suspension in Luft, worauf in der Methodenkritik hingewiesen wurde. Andererseits benötigt der elektrisch gereizte Ventrikel eine



geringere Strophanthinkonzentration zum Stillstand als das ganze Herz. Somit stimmt die angewandte Konzentration von  $2 \times 10^{-5}$  m, welche den systolischen Stillstand innerhalb durchschnittlich 11 min herbeiführt, gut mit den entsprechenden von *Trendelenburg*<sup>104</sup> sowie von *Kingisepp*<sup>57</sup> am spontan schlagenden Herz ermittelten Konzentrationen überein.

Die im Vergleich zu den Befunden *Kingisepps* geringere Streuung der Werte ist offensichtlich auf die gute Temperaturkonstanz der benutzten Versuchsanordnung zurückzuführen. Denn die Temperaturabhängigkeit der Stillstandsfristen ist erheblich (*Trendelenburg*<sup>104</sup>). Andererseits wird die Konstanz der zum Stillstand führenden Einwirkungsdauer durch unterschiedliches Tiermaterial sehr nachteilig beeinflusst. Daher wurden die Tiere für die zusammengehörigen Meßreihen jeweils dem gleichen Fang entnommen und die Meßreihen rasch sowie unter unregelmäßiger Abwechslung miteinander durchgeführt.

Im Versuch Abb. 11 wird die Zeitspanne zwischen Zugabe von  $2 \times 10^{-5}$  m Strophanthin und vollständigem Herzstillstand durch zusätzliche Beschallung mit 2 W/cm<sup>2</sup> von 11,5 min auf 6,5 min herabgesetzt. Diese Verkürzung des Intervalls entspricht der Wirkung einer Verzehnfachung der

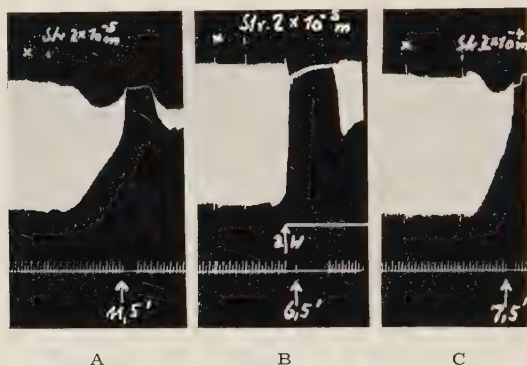


Abb. 11. Beschleunigung des Strophanthinstillstands durch Ultraschall. Elektr. gereizter Ventrikel. ↑ Eintritt des Stillstands in min. nach Strophanthingabe.  
A: Stroph.  $2 \times 10^{-5}$  m. B: Stroph.  $2 \times 10^{-5}$  m + 2 W/cm<sup>2</sup>.  
C: Stroph.  $2 \times 10^{-4}$  m.

Strophanthinkonzentration. Die additive Wirkung von Strophanthin und Ultraschall ist besonders dann ausgeprägt, wenn die zusätzliche Beschallung im Beginn der Phase zunehmender adiaastolischer Verkürzung der Hubhöhe einsetzt.

In der zur Sicherung des Ergebnisses angelegten Versuchsreihe (Tab. 3) an je 16 Herzen wird die Applikation des Ultraschalls jeweils 2 min nach dem Beginn der adiaastolischen Verkürzung der Amplitude begonnen und bis zum eingetretenen Stillstand fortgesetzt. Der ohne Beschallung nach durchschnittlich 13 min eintretende Stillstand erfolgt bei zusätzlicher Beschallung nach durchschnittlich 8 min. Der Unterschied ist statistisch sicher.

Das Resultat dieser Reihe liefert zugleich ein weiteres Argument gegen die thermische Natur der Ultraschallwirkung:

In den von *Trendelenburg*<sup>104</sup> für den Strophanthinstillstand bei verschiedenen Temperaturen aufgenommenen Konzentrations-Wirkungszeit-Kurven

verlaufen die Kurvenzüge für die Temperaturen  $19^{\circ}$  und  $28^{\circ}$  innerhalb sämtlicher Konzentrationsbereiche einander in geringem Abstand parallel, d. h. der Eintritt des Stillstands wird durch Erwärmung um  $9^{\circ}$  praktisch nicht beschleunigt. Wenn nun die durch Beschallung bewirkte Abkürzung der Wirkungsdauer um ca. 40 % allein durch Erwärmung zustande käme, würde sich daraus eine für das Herz unbedingt tödliche Temperatursteigerung errechnen.

Die Wirkung des Ultraschalls kann somit auch bei der Beschleunigung der Strophanthinkontraktur nicht auf Erwärmung beruhen.

Tabelle 3

$2 \times 10^{-5}$ m Stroph. g			$2 \times 10^{-5}$ m Stroph. g + $2 \text{ W/cm}^2$		
Vers. Nr.	Gew. (g)	Stillstand (min nach Stroph.-gabe)	Vers. Nr.	Gew. (g)	Stillstand (min nach Stroph.-gabe)
241	50	13	269	41	8
242	49	14	275	48	10
243	51	15	277	57	11
244	56	12	278	44	7
247	47	13	279	55	8
248	47	15	280	39	11
251	59	14	281	38	11
252	62	14	282	37	9
253	48	14	287	66	7
262	37	13	288	55	7
263	39	13	289	60	7
268	37	11	291	58	7
273	39	12	293	57	7
274	39	11	294	57	7
285	60	13	295	68	8
286	60	10	296	75	7
$m_1 = 13$			$m_2 = 8$		
$\sigma_1 = \pm 1,4$			$\sigma_2 = \pm 1,6$		
$fm_1 = \pm 0,36$			$fm_2 = \pm 0,41$		

$$Q = 9,3$$

Zeitspanne bis zum systolischen Stillstand nach  $2 \times 10^{-5}$  m Strophanthin-g sowie dsgl. mit  $2 \text{ W/cm}^2$  zusätzlich.  
Elektrisch gereizter Ventrikel.

Der Strophanthinstillstand ließ sich auch dann beschleunigt herbeiführen, wenn die Beschallung vor der Strophanthingabe erfolgte. Der Ventrikel wurde mit  $2 \text{ W/cm}^2$  4 min lang beschallt und sofort anschließend die Ringerlösung in der Kanüle gegen  $2 \times 10^{-5}$  m Strophanthin ausgetauscht.

Tabelle 4 zeigt, daß die Zeit bis zum Eintritt des systolischen Stillstands, von der Strophanthingabe an gerechnet, durch Beschallung im Durchschnitt von 11 min auf 10 min verkürzt wird. Der Unterschied ist gering, kann aber noch als signifikant bezeichnet werden.

Unter Strophanthinkonzentrationen bis zu  $2 \times 10^{-5}$  m ist der systolische Stillstand nach etwa 2 min dauerndem Bestehen ohne Auswaschen reversibel, auch bei fortdauernder Beschallung. Er ist bei höherer Konzentration auch durch Auswaschen nicht zu beseitigen.

Tabelle 4

$2 \times 10^{-5}$ m Stroph. g			$2 \text{ W/cm}^2 / 2 \times 10^{-5}$ m Stroph. g		
Vers. Nr.	Gew. (g)	Stillstand (min nach Stroph.-gabe)	Vers. Nr.	Gew. (g)	Stillstand (min nach Stroph.-gabe)
332	55	11	328	46	10
333	55	11	329	44	10
334	55	11	330	66	9
335	55	11	339	61	10
336	55	10	340	40	9
337	44	10	341	50	11
338	40	12	342	64	12
343	55	11	347	54	11
344	39	11	348	48	10
345	72	12	349	46	10
346	48	12	350	52	10
352	47	11	354	44	11
353	71	11	355	35	11
$\bar{m}_1 = 11$			$\bar{m}_2 = 10$		
$\sigma_1 = \pm 0,6$			$\sigma_2 = \pm 0,9$		
$f\bar{m}_1 = \pm 0,18$			$f\bar{m}_2 = \pm 0,25$		

$$Q = 3,2$$

Zeitspanne bis zum systolischen Stillstand nach  $2 \times 10^{-5}$  m Strophanthin-g sowie dsgl. nach Vorbehandlung mit  $2 \text{ W/cm}^2$ .  
Elektrisch gereizter Ventrikel.

Die auch bei Fortdauer der Beschallung unveränderte Reversibilität der Kontraktur (vgl. Abb. 11 B) weist darauf hin, daß die additive Wirkung des Ultraschalls hier nicht in einer unmittelbaren Beschleunigung der Bindung von Strophanthin an die Zelle besteht. Stärkere Beweiskraft im gleichen Sinne hat der Befund, daß auch die Vorbehandlung mit Ultraschall die Strophanthinwirkung verstärkt. Hier ist die unmittelbare Fixierung von in Lösung befindlichen Molekülen an die Zelle infolge eines Ultraschalleinflusses ausgeschlossen.

#### b) Kombination von Ultraschall mit Bariumchlorid

Die Versuche wurden teils am elektrisch gereizten Ventrikel, teils am spontan schlagenden Herz ausgeführt, weil die durch Bariumchlorid ausgelöste, sehr ausgeprägte Kammerautomatie (Abderhalden u. Gellhorn<sup>1</sup>; Braun<sup>19</sup>) mit der elektrischen Reizung in unerwünschter Weise interferiert. Dies läßt sich auch dadurch umgehen, daß die volle Automatisierung des Ventrikels durch Bariumchlorid abgewartet wird, wozu im allgemeinen 10–15 min erforderlich sind.



Auch Bariumchlorid muß bei der Suspension des Herzens in Flüssigkeit vergleichsweise höher dosiert werden als bei Aufhängung in Luft. Während von Trendelenburg<sup>104</sup>, Poulsson<sup>84</sup>, Werschinn<sup>109</sup> die zur Kontraktur erforderliche Konzentration als  $5 \times 10^{-4}$  m angegeben wird, läßt sich mit  $4 \times 10^{-3}$  m (in der Kanüle) bei Suspension in Ringerlösung nur eine Halbierung der Hubhöhe, aber kein systolischer Stillstand erreichen.

Da die Bariumkontraktur bei der angewandten Konzentration spontan leicht reversibel ist und durch Auswaschen völlig beseitigt werden kann, eignet sich Bariumchlorid gut zur wechselweisen Kombination mit Ultraschall.

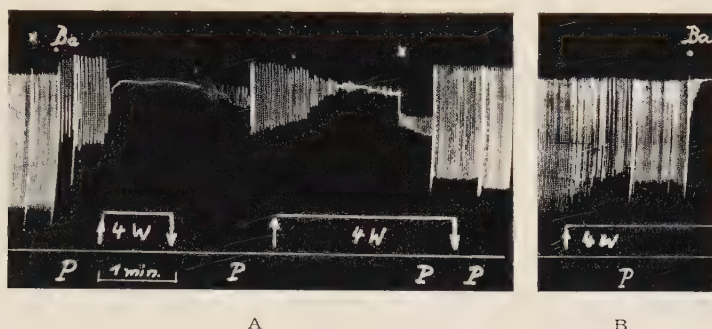


Abb. 12. Kombination von Ultraschall und Bariumchlorid. Spontan schlagendes Herz. Ba =  $4 \times 10^{-3}$  m BaCl<sub>2</sub>. P = 5 min Pause. A: zuerst Bariumchlorid. B: zuerst Ultraschall.

Die synergistische Wirkung in Bezug auf die Erhöhung der Kontrakturbereitschaft findet sich auch bei der Kombination von Bariumionen mit Ultraschall.  $4 \times 10^{-3}$  m Bariumchlorid vermindert die Hubhöhe auf die Hälfte, mit deutlichem Verkürzungsrückstand zwar, aber ohne ausgebildete Kontraktur. Bei zusätzlicher Beschallung setzt die Kontraktur schlagartig ein und bleibt bestehen, solange Ultraschall einwirkt. Abb. 12A zeigt, daß der Zustand der Kontraktur sowohl durch Absetzen von Ultraschall als auch durch Entfernung von Barium aufgehoben wird. In jedem Fall wird sofort nach Eliminierung des einen oder des anderen Reizes die spontane Tätigkeit aufgenommen und zwar jeweils in der für den weiterwirkenden Reiz typischen Weise: unter weiterer Einwirkung von Barium allein mit verminderter Amplitude und Frequenz; unter weiterer Einwirkung von Ultraschall allein mit erhöhter Frequenz und einer Amplitude, die im Vergleich zur normalen einen geringen Verkürzungsrückstand aufweist, wie es der Ultraschallreaktion der Jahreszeit entspricht (September).

Als weitere Möglichkeit einer Kombination wurde in die Kanüle des bereits unter Ultraschalleinwirkung stehenden Herzens Bariumchlorid gegeben. Während Ultraschall allein nur eine geringe Tonuserhöhung bewirkt, führt die zusätzliche, allein zur Kontraktur unzureichende Bariumgabe sofort zu einer maximalen Kontraktur (Abb. 12 B).

Somit läßt sich die in Bezug auf die Kontraktur gleichgerichtete Wirkung von Bariumionen und Ultraschall in beliebiger Kombination, sowohl

durch Addition als auch durch Subtraktion der einzelnen Komponenten zeigen. Am elektrisch gereizten bzw. unter Bariumeinwirkung automatisierten Ventrikel lassen sich die beschriebenen Wirkungen mit gleicher Dosierung ebenso zeigen wie am ganzen Herzen.

Nach Poulsson<sup>84</sup> und Werschinin<sup>109</sup> hat Bariumchlorid bei exocardialer Zufuhr eine diastolische Wirkung bis zu diastolischem Stillstand, dagegen bei endocardialer Anwendung eine systolische Wirkung. Der Gegensatz ist aber nur ein scheinbarer und durch die unterschiedliche Einwanderungsgeschwindigkeit bedingt, da nach Werschinin<sup>109</sup> diastolischer Stillstand auch mit geringen Bariumkonzentrationen vom Herzinnern aus und systolischer Stillstand auch mit sehr hohen Bariumkonzentrationen von außen her zu erreichen ist. Für ein Netzmittel (dodecylsulfosaures Natrium) z. B. ist die Durchlässigkeit des Endocards zehnmal größer als die des Epicards (Klotzbücher<sup>58</sup>).

Eigene Versuche ergeben, daß ein Gehalt von  $2 \times 10^{-2}$  m Bariumchlorid in der Badflüssigkeit die Hubhöhe praktisch nicht ändert und zusätzliche Beschallung nur zu einer geringen Verkürzung der Hubhöhe führt (Abb. 13 A). Wirkt aber die gleiche Konzentration von außen mehrere Stunden ein, bis die Amplitude unter diastolischer Betonung kleiner wird, so ist dies nicht Ausdruck einer andersartigen exocardialen Wirkung von Bariumionen, sondern Folge einer Ermüdung; denn zusätzliche Beschallung hat jetzt den gleichen systolischen Effekt wie bei endocardialer Anwendung von Bariumchlorid in niedrigerer Konzentration (Abb. 13 B).

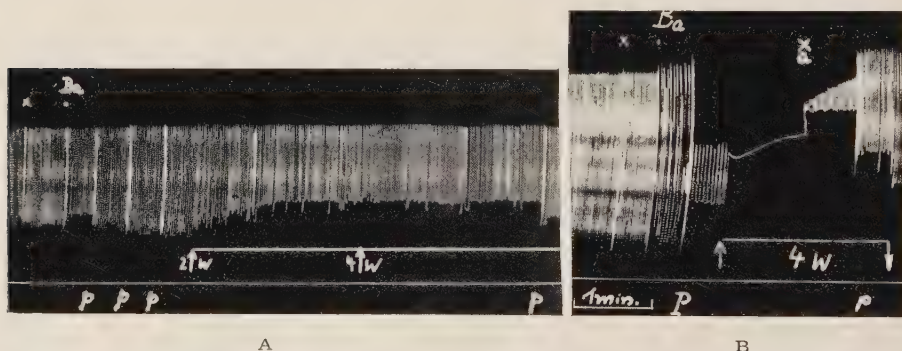


Abb. 13. Kombination von Bariumchlorid exocardial mit Ultraschall. Spontan schlagendes Herz. p = 5 min, P = 4 h Pause. Ba =  $2 \times 10^{-2}$  m BaCl<sub>2</sub> im Bad. x a = Entfernung von BaCl<sub>2</sub>. A: Beschallung nach 15 min Einwirkung von BaCl<sub>2</sub>. B: Beschallung nach 4 h Einwirkung von BaCl<sub>2</sub>.

Somit läßt sich das Eindringen des im Vergleich mit Strophanthin kleinen Moleküls Bariumchlorid durch Ultraschall ebenfalls nicht beschleunigen. Denn zusätzliche Beschallung führt erst dann — und zwar ohne meßbare Latenzzeit — zu einer Kontraktur, wenn die für die synergistische Kontrakturwirkung erforderliche Konzentration an Bariumionen am Wirkungsort erreicht ist.

Für die Beschallung bei verschiedenem Calciumgehalt der Herzinnen- und -außenflüssigkeit folgt hieraus, daß die dabei beobachteten Ultraschallwirkungen nicht durch eine Diffusionsbeschleunigung von Calciumionen in einer bevorzugten Richtung bedingt sind.

#### D. Diskussion der Untersuchungsergebnisse

Die Versuche zeigen, daß diejenigen Wirkungsmechanismen, welche für die therapeutisch benutzten sowie an biologischen Objekten oder an Modellen beobachteten Ultraschallwirkungen nachgewiesen sind bzw. diskutiert werden, den Wirkungen des Ultraschalls am Froschherz nicht zugrunde liegen. Insbesondere ist weder eine Erwärmung noch die Abgabe von Adrenalin noch eine gerichtete Diffusionsbeschleunigung mit der Ultraschallwirkung auf das Froschherz verbunden. Letztere Beobachtung bestätigt den von Wuttge<sup>113</sup> mit physikochemischer Methodik geführten Nachweis, daß Ultraschall eine sogen. Eintreibwirkung für Pharmaka nicht ausübt.

Die einfachen Wirkungen des Ultraschalls auf das Froschherz folgen dem Alles oder Nichts-Gesetz. Bei den mit Aethanol bzw. Strophanthin vorbehandelten Herzen war allerdings in seltenen Fällen die stufenweise Steigerung der eingeschallten Intensität von einer schrittweise zunehmenden Kontraktur begleitet (vgl. Abb. 9 C). Sonstige biologische Ultraschallwirkungen, die nach dem Alles oder Nichts-Prinzip bzw. andererseits nach Art eines Konzentrationsgifts ablaufen, sind irreversible Alternativwirkungen wie Hämolyse oder Abtötung von niederen Tieren<sup>8, 10</sup> und können daher zu Vergleichszwecken nicht herangezogen werden.

Das Fehlen der inotropen Ultraschallwirkung im Sommer kann nicht einfach durch die oft vorhandene sommerliche Insuffizienz der Herzen erklärt werden; denn gerade am hypodynamen Herz vergrößert Ultraschall die Hubhöhe. Ebenso wenig kann die jahreszeitliche Abhängigkeit vorgetäuscht sein durch hypodynamen Zustand der im Winter hungernden Tiere. Ein hypodynames Herz reagiert auf Beschallung nicht mit Kontrakturneigung, welche für die Wintermonate typisch ist.

Einen Hinweis auf den Mechanismus der chronotropen Ultraschallwirkung erbringen die ausgeführten Versuche noch nicht. Ihre Ergebnisse stehen im übrigen in Einklang mit Befunden anderer Autoren. Die Übereinstimmung mit den Aktionsstromveränderungen, die Keidel<sup>56</sup> am beschallten Froschherz registrierte, wurde im experimentellen Abschnitt behandelt. Für die Erhöhung des Aktionspotentials im N. ischiad. (Schmitz<sup>97</sup>; Keidel u. Kern<sup>55</sup>) sowie für die Auslösung der Herzautomatie in den eigenen Versuchen sind die Schwellenwerte der Intensität vergleichbar: sie liegen um 1 W/cm<sup>2</sup>.

Die Aufhebung des Kammerflimmerns durch Ultraschall wird von Fischer u. Fröhlicher<sup>36</sup> als eine spezifische Wirkung des Ultraschalls auf das Reizleitungssystem angesehen. In ihren Versuchen war es unwesentlich, welche Region des Herzens beschallt wurde. Die besten Resultate erzielten sie bei möglichst homogener Beschallung des ganzen Herzens, d. h. unter den auch am Froschherz angewandten Versuchsbedingungen.

Die von Harvey<sup>46</sup> gegebene Erklärung der chronotropen Ultraschallwirkung als Resonanzerscheinung kann nicht zutreffen, da die Herzfre-



quenz durch Beschallung mit 800 Khz in qualitativ gleicher Weise erhöht wird wie mit 340 Khz (*Harvey*<sup>46</sup>) oder mit 145 Khz (*Förster* u. *Holste*<sup>37</sup>). Die Ergebnisse am Froschherz bestätigen die Erfahrung, daß biologische Wirkungen des Ultraschalls von der angewandten Frequenz in weiten Grenzen unabhängig sind (*Pohlman*<sup>82</sup>), was bei dem Größenverhältnis zwischen Wellenlänge und Zelle kaum anders zu erwarten war. Über eine etwaige Frequenzabhängigkeit der inotropen Ultraschallwirkung ist nichts bekannt, da diese bisher nur mit 800 Khz näher untersucht wurde.

Die Ergebnisse der gleichzeitigen Einwirkung von Ultraschall und Strophanthin bzw. Calciummangel geben Hinweise auf den Wirkungsmechanismus des Ultraschalls am Froschherz. Die im folgenden angeführten Wirkungen beziehen sich auf die inotrope Wirkung.

Strophanthin und Calciumionen wirken synergistisch. Sie können sich bis zu einem gewissen Grade gegenseitig ersetzen (*Loewi*<sup>69</sup>; *Blumenfeld* u. *Loewi*<sup>17</sup>). Es besteht eine lineare Funktion für den gegenseitigen Ersatz von Calciumionen und Glykosidmolekülen (*Salter*<sup>94</sup>). Strophanthin und Ultraschall wirken ebenfalls synergistisch, wie die Versuche ergeben. Ultraschall wirkt auf den durch Calciumentzug herbeigeführten Zustand des Herzens antagonistisch.

Diese wechselseitigen Beziehungen lassen folgende Schlüsse zu: Es ist zu vermuten, daß auch Ultraschall und Calciumionen synergistisch wirken. Dieses vorausgesetzt, würde der Synergismus der 3 Partner in beliebiger paarweiser Zusammenstellung bedeuten, daß jeder Partner die Wirkungsbedingungen des anderen unterstützt oder ergänzt. Hinsichtlich der Wirkungsbedingungen darf daher zunächst ein Parameter für die 3 Partner angenommen werden.

Die letzte Schlußfolgerung erhält dadurch ein gewisses Gewicht, daß wir für 2 Partner eine gemeinsame Wirkungsbedingung kennen. Die Membranwirkung von Calcium kann als gesichert gelten (vgl. *Wilbrandt*<sup>110</sup>). Für Strophanthin gewinnt ein an die Zellstruktur gebundener Wirkungsmodus gegenüber einer direkten Beeinflussung energieliefernder Stoffwechselprozesse wieder an Wahrscheinlichkeit. Denn eine Wirkung herz-wirksamer Glykoside auf isolierte Fermentsysteme des Betriebsstoffwechsels des Herzmuskels konnte bisher nicht nachgewiesen werden (vgl. *Reiter* u. *Barron*<sup>87</sup>). Da aber die Herzglykoside den Energiewechsel des insuffizienten Herzens günstig beeinflussen, kommen die genannten Autoren zu der Annahme, daß die Normalisierung des Herzstoffwechsels dadurch erfolgt, daß die spezifischen Glykoside eine mit der Insuffizienz verbundene Veränderung der Zellmembranen und dadurch bedingte Stoffwechselstörung wieder aufheben.

Der Synergismus von Ultraschall, Calciumionen und Strophanthin sowie der wahrscheinlich an der Zellmembran lokalisierte Angriff der beiden genannten Pharmaka erlaubt die Annahme, daß auch Ultraschall an der Membran angreift. Seine Einwirkung auf die Membranstruktur hatten *Keidel* u. *Kern*<sup>55, 56</sup> auf anderem Wege am Froschherz sowie an der Nervenfaser gezeigt.

Unter der Annahme einer mit Strophanthin und Calciumionen in gleicher Richtung verlaufenden Wirkung des Ultraschalls an der Membran würde auch die zunächst paradoxe Erscheinung eines zur Kontraktur führenden Synergismus von Aethanol und Ultraschall verständlich. Denn nach Vorbehandlung des Herzens mit Digitalis oder Calcium erzeugt der sonst typisch diastolisch wirkende Alkohol ebenfalls eine leicht reversible Kontraktur (*Fischer*<sup>35</sup>). Nach *Fühner*<sup>40</sup>; *Clark*<sup>23</sup>; *Pickford*<sup>81</sup> besteht eine lineare Beziehung zwischen der Herzgiftigkeit der einfachen Alkohole und ihrer Oberflächenaktivität.

Zu klären bliebe die Frage der Membranaffinität von Barium bei seiner mit Ultraschall synergistischen Kontrakturwirkung am Froschherz.

Mit der Auffassung einer reversiblen Wirkung des Ultraschalls auf die Membranstruktur sind ferner die folgenden erhobenen Befunde vereinbar:

Das Bestehen einer Reizschwelle für Ultraschall.

Die Ungültigkeit der  $c \times t$ -Beziehung für Ultraschall.

Die Unabhängigkeit der Wirkungen von der Schallfrequenz.

Die rasche Reversibilität der Wirkungen am Froschherz.

Die Beobachtung, daß während der Beschallung ein vorher flüssigkeitsdurchlässiger Ventrikel wieder dicht wird und daß dieser Zustand die Beschallung kurz überdauert.

Die fehlende Hemmbarkeit der inotropen Ultraschallwirkung durch Mutterkornalkaloide.

Der die Einwirkung des Ultraschalls überdauernde Synergismus mit Strophanthin. —

Die beobachteten Ultraschallwirkungen am Froschherz kommen weder durch thermische, chemische, elektrische Einflüsse noch durch Kavitation zustande, d. h. die Bewegungskomponente mit ihren möglichen Folgereaktionen ist an der Entstehung der Ultraschallwirkungen nicht beteiligt. Das Interesse wird somit auf die Druckkomponente des Ultraschalls gelenkt. Eine einfache Erhöhung des hydrostatischen Drucks, die nur auf die Herzhöhle beschränkt wäre und unmittelbar zu einer Steigerung von Kontraktionsgröße und Frequenz führen würde, tritt bei der Beschallung aber zweifellos nicht ein. Diese bewirkt vielmehr eine alle Gewebeteile gleichzeitig und gleichmäßig erfassende rhythmische Erhöhung und Erniedrigung des Drucks. Wirkungen allseitiger Druckerhöhung auf das Froschherz sind bekannt.

Ein spontan schlagendes Froschherz wurde von *Edwards* u. *Cattell*<sup>32</sup> unter allseitigen hohen hydrostatischen Druck gebracht. Die isotonische Registrierung zeigte bei 60 at sofortige Vergrößerung der Hubhöhe bereits bei der ersten unter Druck ablaufenden Herzaktion. Die bis zu 100 % und stärker vergrößerte Amplitude erreichte nach wenigen Systolen ihr Maximum, nahm bei weiter bestehendem Überdruck langsam wieder ab und sank bei Druckentlastung plötzlich unter das Ausgangsniveau, welches nach einigen Minuten wieder erreicht wurde. Ein Verkürzungsrückstand wurde nicht beobachtet. Gleichzeitig mit der Vergrößerung der Hubhöhe erfolgte eine Frequenzsteigerung.

Sehr ähnliche Beobachtungen bei Drucken bis 500 at liegen vor von *Ebbecke* u. *Hasenbring*<sup>29</sup>. Schwache Herzen reagierten schon bei 50 at mit Steigerung von Hubhöhe und Frequenz. Systolische Einstellung und Kontraktur werden

als seltene Ereignisse bezeichnet. Eine Förderung der Reizbildung war zu erkennen an der Normalisierung eines gestörten Rhythmus sowie an der „Wiederbelebung“ stillstehender Herzen. Bei stufenweiser Drucksteigerung waren chronotrope und inotrope Wirkungen jeweils im Anschluß an die Druckerhöhung am stärksten und klangen dann bei gleichbleibendem Druck langsam ab.

Aus der weitgehenden Ähnlichkeit der beschriebenen Wirkungen hoher Gleichdrucke mit den beobachteten Wirkungen des Ultraschalls auf das Froschherz kann geschlossen werden, daß auch letztere durch den mit der Beschallung verbundenen Wechseldruck auf das Gewebe zustande kommen. Dieser Schluß erhält eine gewisse Beweiskraft dadurch, daß andere mögliche Wirkungsmechanismen des Ultraschalls am Froschherz (thermischer, elektrischer, chemischer, humoraler sowie diffusionsbeschleunigender Natur) experimentell ausgeschlossen werden konnten. Ferner läßt sich die Analogie zwischen Gleichdruck- und Wechseldruckwirkung erhärten durch Heranziehung weiterer Befunde.

Einander ähnlich sind die besonderen und ausgeprägten Wirkungen beider Druckformen auf das hypodynamie Froschherz.

*Sassosow*<sup>95</sup> konnte den *M. rectus* und *M. sartorius* vom Frosch mit Schallwellen von 2—3,5 KHz, also mit im Hörbereich liegendem Wechseldruck, zur Kontraktion bringen; die Kontraktion des Skelettmuskels durch Gleichdruck war schon früher bekannt (vgl. *Ebbecke*<sup>28</sup>).

Die chronotrope Wirkung des Wechseldrucks auf das Froschherz findet ebenfalls eine Parallele in entsprechenden Wirkungen des Gleichdrucks auf den peripheren Nerven, dessen elektrische Erregbarkeit durch allseitige Druckerhöhung gesteigert wird. Nach *Ebbecke* u. *Schaefer*<sup>31</sup> sowie *Grundfest* u. *Cattell*<sup>44</sup> kann stationärer Druck zwar keinen Aktionsstrom auslösen, wohl aber einen unterschwelligen Reiz über die Schwelle heben bzw. den Aktionsstrom eines untermaximalen Reizes bis zu der einem maximalen Reiz entsprechenden Höhe vergrößern. Das Optimum der Erregbarkeitssteigerung peripherer Nerven liegt bei 500 at Gleichdruck. Eine ähnliche Steigerung der Erregbarkeit konnten *Schmitz*<sup>97</sup> sowie *Keidel* u. *Kern*<sup>55</sup> am N. ischiad. des Frosches auch durch Wechseldruck erzielen. Am Froschherz entspricht dieser Wirkung die Senkung der minimalen Reizspannung während der Beschallung.

Nach *Ebbecke*<sup>28</sup> ermöglicht die Analyse der Druckwirkung am Skelettmuskel eine Trennung der Erregungsfortleitung von dem eigentlichen Kontraktionsvorgang des einzelnen kontraktilen Elements, wobei die Erregungsleitung der empfindlichere Vorgang ist und bereits durch Gleichdrucke gelähmt wird, welche den Kontraktionsvorgang als solchen gerade nur schwach fördern. Unter der Annahme, daß auch am Froschherz die Reizschwelle für die chronotrope Wirkung des Wechseldrucks tiefer liegt als für seine inotrope Wirkung, würde sich die nur auf die inotrope Wirkung beschränkte jahreszeitliche Schwankung dadurch erklären, daß, bei gleichmäßiger Erhöhung der chronotropen wie der inotropen Reizschwelle im Sommer, die letztere zuerst über die angewandte Reizstärke hinausrückt. Im Zusammenhang mit der unten erörterten Membrantheorie der Druckwirkung von *Ebbecke* ließe sich diese Interpretation vielleicht auf



die bekannten jahreszeitlichen Schwankungen von Giftwirkungen am Froschherzen übertragen.

Sämtliche Vorzüge, die der Gleichdruck als kontrakturerzeugendes bzw. membranwirksames (s. u.) Agens gegenüber ähnlich wirkenden chemischen Agentien aufweist, nämlich bequeme und genau definierbare Anwendungsmöglichkeit hinsichtlich Dosis und Dauer, homogene Durchdringung des Substrats, Fehlen einer Latenzzeit (vgl. *Ebbecke*<sup>28</sup>), hat der Wechseldruck in gleicher Weise. Für experimentelle Verwendung bietet er daher wegen seiner technisch einfacheren Anwendung im offenen System u. U. Vorteile vor dem Gleichdruck.

Die in mehrfacher Hinsicht identische Wirkung von Gleich- und Wechseldruck am Froschherz wird jedoch mit sehr unterschiedlicher Dosierung der Druckformen erreicht, sofern man die erforderlichen absoluten Drucke zugrunde legt. Während in Form des Gleichdrucks mindestens 50 at angewendet werden müssen, wird bei der Beschallung mit 4 W/cm<sup>2</sup> bei 800 Khz das Gewebe nur mit 3,7 at komprimiert bzw. besteht zwischen zwei im Abstand einer halben Wellenlänge (ca. 1 mm) voneinander entfernten Gewebeschichten ein Druckgefälle von + 3,7 at nach - 3,7 at, welches seine Richtung im Rythmus der doppelten eingeschallten Frequenz dauernd wechselt. Die wirksamen Dosen liegen also bei Gleichdruck um 1—2 Größenordnungen höher als bei Wechseldruck. Eine Erklärung dieser Diskrepanz ergibt sich aus der Beobachtung, daß die Gleichdruckwirkungen am Froschherz jeweils unmittelbar nach dem Druckanstieg am stärksten waren und dann bei gleichbleibendem Druck wieder absanken (*Edwards* u. *Cattell*<sup>32</sup>). Das einmalige Ereignis der Druckerrhöhung bei Anwendung von Gleichdruck wird aber bei hochfrequentem Wechseldruck quasi zum Dauerzustand, vorausgesetzt, daß der Effekt der Drucksteigerung durch die anschließende Unterdruckphase nicht wieder aufgehoben wird. Ferner könnte die hohe Geschwindigkeit des Druckanstiegs, welche beim Wechseldruck um Größenordnungen höher liegt als beim Gleichdruck, zur Erklärung der stärkeren Wirksamkeit des Wechseldrucks herangezogen werden. Die hier für die unterschiedliche Wirkungsstärke der beiden Druckformen versuchte Erklärung beschränkt sich auf die Verhältnisse am Froschherz, da nach *Ebbecke* u. *Hasenbring*<sup>30</sup> beim Skelettmuskel die Kurve der Muskelverkürzung mit der Kurve der angewandten Drucke parallel verläuft.

Ohne Berücksichtigung der Ähnlichkeit von Gleichdruck- und Wechseldruckwirkung führte zunächst der Ausschluß anderer Wirkungsmechanismen zu der Annahme, daß die am Froschherz beobachteten Effekte auf der Druckkomponente des Ultraschalls beruhen. Durch den Synergismus von Ultraschall mit membranwirksamen Pharmaka wurde für die als wirksam erkannte Druckkomponente ein an der Membran lokalisierter Wirkungsmechanismus wahrscheinlich gemacht. Das ist eine Bestätigung der von *Ebbecke*<sup>28</sup> aufgestellten „Membrantheorie der Druckwirkung“, nach welcher der erste Akt der Druckwirkung auf die Nerven- wie auf die Muskelzelle in einer Viskositätserrhöhung der am Aufbau der Zell-

grenzschichten beteiligten Lipoid-Eiweiß-Strukturen und somit in einer Membranverdichtung besteht. Umgekehrt kann — unter Zugrundelegung der Membrantheorie der Druckwirkung sowie der Identität von Wechsel- und Gleichdruckwirkung am Froschherz — aus dem Synergismus von Ultraschall mit Strophanthin sowie mit Calciumionen geschlossen werden, daß diese Pharmaka ihren Angriffsort ebenfalls an der Membran haben. Schließlich bestätigen die Untersuchungsergebnisse die eingangs vermutete Möglichkeit einer grundsätzlich gleichen Wirkungsweise eines chemischen und mechanischen Agens.

#### *Zusammenfassung*

1. Es wird eine Anordnung angegeben zur Ultraschallbestrahlung des isolierten Froschherzens unter definierten Bedingungen mit isotonischer Registrierung des Mechanogramms.

2. Hochfrequenter Wechseldruck (800 KHz, 2—4 W/cm<sup>2</sup>, effektiv abstrahlende Fläche 4,5 cm<sup>2</sup>) bewirkt Steigerung der Frequenz und Hubhöhe, teilweise mit Neigung zu Kontraktur. Die Reizschwelle für die inotrope Wirkung ist im Sommer stark erhöht. Die chronotrope Wirkung ist von der Jahreszeit unabhängig.

3. Der experimentelle Vergleich mit der Wirkung einfacher homogener Erwärmung schließt die schallbedingte Erwärmung als Ursache für die beobachteten Wirkungen aus.

4. Adrenalin als Aktionssubstanz ist bei der Ultraschallwirkung am Froschherz nicht beteiligt.

5. Nach Ausschluß anderer Wirkungsmechanismen des Ultraschalls werden die am Froschherz beobachteten Wirkungen auf die Druckkomponente des Ultraschalls zurückgeführt. Diese Interpretation wird gestützt durch die weitgehende Ähnlichkeit der Ultraschallwirkungen am Froschherz mit bekannten Wirkungen der allseitigen hydrostatischen Druckerhöhung.

6. Aus der Unterstützung der Strophanthinkontraktur durch Ultraschall sowie aus der Aufhebung der Erscheinungen des Calciumentzugs am Froschherz mittels Ultraschall wird geschlossen, daß die inotrope Ultraschallwirkung durch reversible Beeinflussung von Membraneigenschaften zustande kommt. Mit dieser Auffassung sind die bei der Beschallung des Froschherzens erhobenen sonstigen Befunde gut vereinbar.

7. Die Bedeutung der Befunde für die Membrantheorie der Druckwirkung sowie für die Membranwirksamkeit von Strophanthin und Calcium wird erörtert.

#### *Summary*

The positive inotropic and chronotropic action of supersonic waves on the isolated frog heart is an effect of pressure. The synergistic contracting action of ultrasonics and strophanthin or calcium ions on the frog's ventricle agrees with the membrane hypothesis of the action of pressure as well as with the action of strophanthin and calcium on the cell membrane.

#### *Résumé*

L'action inotrope et chronotrope positive des ultrasons sur le cœur de grenouille est un effet de la pression. Quant à la contracture du ventricule il y a une synergie des ultrasons avec la strophantine ou les ions de calcium en concordance avec les théories, que la pression ainsi que la strophantine ou le calcium agissent sur la membrane cellulaire.

# Schrifttum

- 1 Abderhalden, E. u. E. Gellhorn, Pflügers Arch. Physiol. **183** (1920): 303 —
- 2 Akiya, Sh., Science (New York) **112** (1950): 463 — 3 Amsler, C., Zbl. Physiol.
- 31** (1916): 467 — 4 Amsler, C. u. E. P. Pick, Pflügers Arch. Physiol. **184** (1920): 62
- 5 Anderson, Th. P. et al., Arch. Physic. Med. Chicago **32** (1951): 71 — 6 An-
- gerer, O. A., G. Barth u. G. Bruns, Ärztl. Forschg. **1951**: 118 — 7 Angerer, O. A.
- u. F. Streibl, Zschr. Ges. inn. Med. **1952**: 101 — 8 Barth, G., H. Erlhof u.
- F. Streibl, Strahlentherapie **81** (1950): 129 — 9 Barth, G., J. Pätzold u. F. Wachs-
- mann, Strahlentherapie **80** (1949): 305 — 10 Barth, G. u. F. Wachsmann, in Pohl-
- man, Die Ultraschalltherapie, Bern 1951 — 11 Bauereisen, E., Zschr. Biol. **105**
- (1952): 293 — 12 Baumann, A. u. R. Presch, Strahlentherapie **81** (1950): 143 —
- 13 Baumgartl, F., Ärztl. Wschr. **1951**: 995 — 14 Baumgartl, F. u. J. Gleiss, Ärztl.
- Wschr. **1952**: 574 — 15 Baumgartl, F. u. G. Stüttgen, Dtsch. med. Rdsch. **1949**:
- 927 — 16 Bergmann, L., Der Ultraschall u. s. Anwendung, Zürich 1949 — 17 Blu-
- menfeld, S. u. O. Loewi, J. Pharmacol. exper. Therap. **83** (1945): 96 — 18 Born, H.,
- Zschr. Physik **120** (1943): 383 — 19 Braun, M., Arch. exper. Path. Pharmak. **94**
- (1922): 222 — 20 del Castillo-Nicolau et al., Arch. intern. Pharmacodyn. **86** (1951):
- 379 — 21 Cerny, A., A. Liechti u. W. Wilbrandt, Strahlentherapie **72** (1943): 202
- 22 Clark, A. J., J. Physiologie **47** (1913/14): 66 — 23 Clark, A. J., Arch. intern.
- Pharmacodyn. **38** (1930): 101 — 24 Cori, K., Arch. exper. Path. Pharmak. **91**
- (1921): 130 — 25 Dieballa, G., Arch. exper. Path. Pharmak. **34** (1894): 136 —
- 26 Dold, H., Arch. ges. Physiol. **112** (1912): 600 — 27 Dreser, H., Arch. exper.
- Path. Pharmak. **24** (1888): 221 — 28 Ebbecke, U., Erg. Physiol. **45** (1944): 34 —
- 29 Ebbecke, U. u. O. Hasenbring, Pflügers Arch. Physiol. **236** (1935): 416 —
- 30 Ebbecke, U. u. O. Hasenbring, Pflügers Arch. Physiol. **236** (1935): 405 —
- 31 Ebbecke, U. u. H. Schaefer, Pflügers Arch. Physiol. **236** (1935): 678 — 32 Ed-
- wards, J. a. McKeen Cattell, Amer. J. Physiol. **84** (1928): 472 — 33 Einis, W.,
- Biochem. Zschr. **52** (1913): 96 — 34 Feldberg, W. u. E. Schilf, Histamin, Berlin
- 1930 — 35 Fischer, H., Arch. exper. Path. Pharmak. **130** (1928): 194 — 36 Fischer, H.
- u. R. Fröhlicher, Zschr. exper. Med. **118** (1952): 240 — 37 Förster, F. u. A. Holste,
- Naturwiss. **25** (1937): 11 — 38 Freudiger, A. u. E. Rothlin, Arch. intern. Phar-
- macodyn. **78** (1949): 445 — 39 Fröhlich, A. u. E. P. Pick, Zbl. Physiol. **33** (1918):
- 225 — 40 Fühner, H., Biochem. Zschr. **120** (1921): 143 — 41 Garay, K. u. M. Ge-
- rendás, Experientia **1949**: 411 — 42 Gellhorn, E., Pflügers Arch. Physiol. **203**
- (1924): 141 — 43 Gloggengiesser, W., Beitr. path. Anat. **111** (1951): 457 —
- 44 Grundfest, H. a. McKeen Cattell, Amer. J. Physiol. **113** (1935): 56 — 45 Hart-
- mann, F. u. H. Theismann, Naturwiss. **35** (1948): 346 — 46 Harvey, E. N., Amer.
- J. Physiol. **91** (1929): 284 — 47 Henglein, A. u. R. Schulz, Zschr. Naturforsch.
- 7 b** (1952): 484 — 48 Hergott, J., Arch. exper. Path. Pharmak. **213** (1951): 88 —
- 49 Heyck, H., Schweiz. med. Wschr. **1952**: 97 — 50 Holtz, P., W. S. Reichel,
- A. Engelhardt, V. Henke u. J. Schümann, Arch. exper. Path. Pharmak. **214**
- (1952): 392 — 51 Hompesch, H., Zbl. Bakt. I **157** (1951): 130 — 52 Hornykiewytsch,
- Th. u. G. Schulz, Strahlentherapie **82** (1950): 425 — 53 Hug, O. u. W. Lippert,
- Arch. exper. Path. Pharmak. **213** (1951): 395 — 54 Hüter, Th., Naturwiss. **35**
- (1948): 285 — 55 Keidel, W. D. u. E. Kern, Zschr. f. Biol. **104** (1951): 445
- 56 Keidel, W. D., Pflügers Arch. Physiol. **252** (1950): 381 — 57 Kingisepp, G.,
- Arch. exper. Path. Pharmak. **187** (1937): 117 — 58 Klotzbücher, E., Dtsch. Zschr.
- Verdauungskrrk. **9** (1949): 222 — 59 Klumpp, K., Arch. physik. Therap. **3** (1951):
- 65 — 60 König, W., Arch. exper. Path. Pharmak. **126** (1927): 129 — 61 Kusano, S.,
- Tohoku J. exper. Med. **30** (1936): 170 — 62 Lánčzos, A., Arch. exper. Path. Phar-
- mak. **180** (1936): 312 — 63 Lehmann, J., Arch. physik. Therap. **3** (1951): 57 —
- 64 Lehmann, J., G. Becker u. W. Jaenicke, Strahlentherapie **83** (1950): 311 —
- 65 Lehmann, J. u. G. Finsterwalder, Arch. exper. Path. Pharmak. **206** (1949):
- 314 — 66 Lepeschkin, W., J. Physic. Chem. **53** (1949): 335 — 67 Lindemann, B.,
- Arch. exper. Path. Pharmak. **209** (1950): 44 — 68 Lissák, K., Amer. J. Physiol.
- 127** (1939): 263 — 69 Loewi, O., Arch. exper. Path. Pharmak. **83** (1918): 366 —



- 70 Loewi, O., Pflügers Arch. Physiol. **193** (1922): 201 — 71 Loewi, O., Pflügers Arch. Physiol. **204** (1924): 361 — 72 Loewi, O., Pflügers Arch. Physiol. **203** (1924): 408 — 73 Majno, G., Strahlentherapie **81** (1950): 513 — 74 Martischinig, E., Wien. klin. Wschr. **63** (1951): 509 — 75 Meyer, E., Arch. exper. Path. Pharmacol. **213** (1951): 154 — 76 Mita, J., Arch. exper. Path. Pharmacol. **104** (1924): 276 — 77 Navratil, E., Pflügers Arch. Physiol. **217** (1927): 610 — 78 Neuroth, G. u. K. Wezler, Pflügers Arch. Physiol. **255** (1952): 93 — 79 Nickerson, M. u. M. Nomaguchi, Amer. J. Physiol. **163** (1950): 484 — 80 Pätzold, J., W. Güttner u. R. Bastir, Strahlentherapie **86** (1952): 298 — 81 Pickford, L. M., J. Physiol. **63** (1927): 19 — 82 Pohlman, R., Dtsch. med. Wschr. **73** (1948): 373 — ders. Schweiz. med. Wschr. **79** (1949): 754 — ders., Die Ultraschalltherapie. Bern 1951 — 83 Pohlman, R., E. Parow-Souchon u. H. Schlunbaum, Klin. Wschr. **1948**: 277 — 84 Poulsson, E., Arch. exper. Path. Pharmacol. **62** (1910): 365 — 85 Prudhomme, R. et P. Grabar, J. Chim. physique **46** (1949): 323 — 86 Prudhomme, R. et P. Grabar, J. Chim. physique **47** (1950): 795 — 87 Reiter, M. u. E. S. G. Barron, Arch. exper. Path. Pharmacol. **214** (1952): 341 — 88 Robertson, J. a. A. J. Clark, Biochem. J. **27** (1933): 83 — 89 Rössler, R., Zschr. Biol. **81** (1924): 299 — 90 Rössler, R., Arch. exper. Path. Pharmacol. **110** (1925): 198 — 91 Rüfer, W., Ann. Phys. Lpz. (5) **41** (1942): 301 — 92 Rust, H., Angew. Chem. **1952**: 162 — 93 Rust, H. u. H. Drubba, Ärtzl. Wschr. **1952**: 509 — 94 Salter, T., J. Sciarini a. J. Gemmel, J. Pharmacol. exper. Therap. **96** (1949): 372 — 95 Sassosow, P., Zschr. ges. inn. Med. **1947**: 280 — 96 Schein, H., u. O. Riesser, Arch. exper. Path. Pharmacol. **177** (1935): 463 — 97 Schmitz, W., Strahlentherapie **79** (1949): 499 — 98 Schmitz, W., Strahlentherapie **83** (1950): 654 — 99 Schmitz, W., Strahlentherapie **83** (1950): 301 — 100 Stuhlfauth, K., Med. Klin. **1949**: 1403 — 101 Teitel-Bernard, A., Pflügers Arch. Physiol. **220** (1928): 212 — 102 Toyoshima, J., Fol. pharmacol. jap. **8** (1928): 12 — 103 Trendelenburg, P., Die Hormone. Berlin 1929 — 104 Trendelenburg, P., Arch. exper. Path. Pharmacol. **61** (1909): 256 — 105 Uebel, H., Klin. Wschr. **1951**: 357 — 106 Ultraschall in der Medizin. IV. Zürich 1952 — 107 Veltmann, G., Zschr. exper. Med. **118** (1951): 55 — 108 Vernon, H. M., J. Physiol. **41** (1910): 194 — 109 Werschlin, N., Arch. exper. Path. Pharmacol. **66** (1911): 191 — 110 Wilbrandt, W. u. H. Koller, Helv. Physiol. Acta **6** (1948): 208 — 111 Wöbbcke, H. O., Strahlentherapie **82** (1950): 615 — 112 Wolf, F., Dissert. Erlangen 1947 — 113 Wuttge, K., Der Ultraschall in der Medizin. I. Zürich 1949 — 114 Yasutake, T., Zschr. Biol. **82** (1925): 605

# J. F. Lehmanns Medizinische Buchhandlung

(Urban & Schwarzenberg)

München 15, Lindwurmstraße 3

## *Wir suchen zu kaufen*

Acta Oto-Laryngologica . . . . .	Jgg. 1943—1952
Acta Physiologica Scandinavica . . . . .	Bd. 2—22 (1941—1952)
Acta Radiologica . . . . .	Jgg. 1942—1952
Allgemein. Zeitschrift für Psychiatrie . . . . .	Jgg. 1941—1950
Anatomischer Anzeiger . . . . .	Bd. 91—98 (1941—1951)
Annales Pediatrici . . . . .	Jgg. 1941—1952
Archiv für Dermatologie und Syphilis . . . . .	Bd. 182—191 (1941—1950)
Archiv für Entwicklungsmechanik der Organismen . . . . .	Jgg. 1941—1950
Archiv für Ohren-, Nasen- und Kehlkopfheilkunde . . . . .	Bd. 149—156 (1941—1950)
Archiv der Pharmazie . . . . .	Bd. 122—132 (1941—1951)
Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten . . . . .	Bd. 113—187 (1942—1952)
Archiv für orthopädische und Unfall-Chirurgie . . . . .	Bd. 28 (1930) u. Bd. 41—43 (1941—1950)
Beiträge zur patholog. Anatomie und zur allgem. Pathologie . . . . .	Jgg. 1942—1953
Beiträge zur Klinik der Tuberkulose und spezif. Tuberkulose-Forschung . . . . .	Bd. 96—104 (1941—1949)
Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft . . . . .	Bd. 1—72 (1868—1939)
desgl. . . . .	Bd. 83—85 (1940—1952)
Biochemische Zeitschrift . . . . .	Bd. 309—321 (1942—1952)
desgl. . . . .	Bd. 55, 95, 101, 105, 118, 308
Chemische Berichte . . . . .	Jgg. 1940—1950
Chemische Industrie . . . . .	Jgg. 1941—1951
Chemische Ingenieur-Technik . . . . .	Jgg. 1941—1950
Chemisches Zentralblatt . . . . .	Jgg. 1940—1949
— Generalregister . . . . .	Bd. 5—7 (1917—1929)
Chirurg . . . . .	Jgg. 1941—1952
Dermatologische Wochenschrift . . . . .	Jgg. 1941—1950
Deutsches Tuberkulose-Blatt . . . . .	Jgg. 1941—1952
Deutsche Zeitschrift für die ges. gerichtl. Medizin . . . . .	Bd. 35—39 (1941—1950)
Endokrinologie . . . . .	Jgg. 1941—1950
Ergebnisse der Chirurgie und Orthopädie . . . . .	Bd. 3, 5, 17, 31 u. 33—36
Ergebnisse der inn. Medizin u. Kinderheilkunde . . . . .	Bd. 60—65 (1941—1945)
Ergebnisse der allgem. Pathologie und patholog. Ana- tomie . . . . .	Jgg. 1941—1950
Ergebnisse der Physiologie . . . . .	Bd. 43—45 (1940—1950)
Fortschritte der Neurologie, Psychiatrie und ihrer Grenzgebiete . . . . .	Jgg. 1941—1951
Fortschritte d. Röntgenstrahlen . . . . .	Bd. 64—77 (1942—1952)
Frankfurter Zeitschrift für Pathologie . . . . .	Bd. 55—62 (1941—1951)
Fundamenta Radiologica . . . . .	Jgg. 1940—1952
Gegenbaurs Morpholog. Jahrbuch . . . . .	Bd. 85 (1940—1952)
Graefes Archiv für Ophtalmologie . . . . .	Bd. 142—151 (1942—1951)
Helvetica Chemica Acta . . . . .	Bd. 16 (1933) u. Bd. 24 (1940) bis 1950
Hoppe-Seylers Zeitschrift für physiolog. Chemie . . . . .	Bd. 269—289 (1941—1950)
Jahrbuch für Kinderheilkunde . . . . .	Jgg. 1941—1952
Jahresbericht über d. ges. Ophtalmologie . . . . .	Jgg. 1940—1950
Jahresbericht der Pharmazie . . . . .	Bd. 74—85 (1940—1951)
Journal of Physical and Colloid Chemistry . . . . .	Jgg. 1941—1949
Kinderärztliche Praxis . . . . .	Jgg. 1941—1952
Klin. Monatsblätter für Augenheilkunde . . . . .	Bd. 106—118 (1941—1950)
Klinische Wochenschrift . . . . .	Bd. 20—23 (1941—1951)
Kolloid-Zeitschrift . . . . .	Bd. 96—119



## *Wir suchen zu kaufen*

Liebigs Annalen der Chemie . . . . .	Bd. 1—540 (1832—1939)
desgl. . . . .	Bd. 541—571 (1940—1950)
Medizinische Klinik . . . . .	Jgg. 1941—1943
Monatshefte für Chemie . . . . .	Jgg. 1942—1952
Monatsschrift für Ohrenheilkunde und Laryngo- Rhinologie . . . . .	Jgg. 76 (1942)
Münchener Medizin. Wochenschrift . . . . .	Jgg. 1941—1951
Naturwissenschaften . . . . .	Jgg. 1941—1950
Naunyn-Schmiedebergs Archiv für experiment. Pa- thologie und Pharmakologie . . . . .	Bd. 198—210 (1941—1949)
Nervenarzt . . . . .	Jgg. 1942—1950
Ophthalmologica . . . . .	Bd. 102—124 (1942—1952)
Pflügers Archiv für die ges. Physiologie . . . . .	Bd. 243—255 (1941—1952)
Pharmazeutische Zeitung . . . . .	Jgg. 1938—1952
Pharmazeutische Zentralhalle . . . . .	Jgg. 1942—1952
Protoplasma . . . . .	Jgg. 1941—1950
Schweiz. Medizin. Wochenschrift . . . . .	Bd. 71—78 (1941—1948)
Strahlentherapie . . . . .	Bd., 69, 71—73, 75—77 (1941—1948)
Verhandlungen der Deutschen Patholog. Gesellschaft . . . . .	Jgg. 1938—1952
Virchows Archiv für patholog. Anatomie . . . . .	Jgg. 1941—1950
Zeitschrift für induktive Abstammungs- und Ver- erbungslehre . . . . .	Jgg. 1941—1950
Zeitschrift für Anatomie und Entwicklungsgeschichte . . . . .	Bd. 110—115 (1941—1951)
Zeitschrift für analytische Chemie . . . . .	Bd. 121—131 (1941—1951)
Zeitschrift für angewandte Chemie . . . . .	Bd. 55—64 (1942—1951)
Zeitschrift für anorgan. und allgemeine Chemie . . . . .	Bd. 246—266
Zeitschrift für Elektrochemie . . . . .	Bd. 47—53
Zeitschrift für physikal. Chemie. Abt. A . . . . .	Bd. 188—196 (1941—1950)
desgl. Abt. B . . . . .	Bd. 49—53
Zeitschrift für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde (Archiv für Ohren-, Nasen-, Kehlkopfheilkunde) . . . . .	Jgg. 1941—1952
Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten . . . . .	Bd. 122—131 (1940—1950)
Zeitschrift für Immunitätsforschung und experiment. Therapie . . . . .	Bd. 99—107 (1941—1949)
Zeitschrift für Kinderheilkunde . . . . .	Bd. 8, 11, 25—31, 55—58, 60—61, 63—65
Zeitschrift für Krankenpflege . . . . .	Jgg. 1942—1952
Zeitschrift für Krebsforschung . . . . .	Bd. 52—57 (1941—1952)
Zeitschrift für Kreislaufforschung . . . . .	Bd. 33—40 (1941—1951)
Zeitschrift für Orthopädie . . . . .	Jgg. 1940—1952
Zeitschrift für Parasitenkunde . . . . .	Bd. 12—14 (1940—1950)
Zeitschrift für vergleich. Physiologie . . . . .	Jgg. 1941—1950
Zeitschrift für Tuberkulose . . . . .	Bd. 87—99 (1942—1950)
Zeitschrift für Untersuchung der Lebensmittel . . . . .	Bd. 81—91 (1941—1951)
Zentralblatt für Bakteriologie, Abt. A. Originale . . . . .	Bd. 147—155 (1941—1949)
Zentralblatt für Gynäkologie . . . . .	Jgg. 1942—1952
Zentralblatt für die ges. Hygiene . . . . .	Bd. 45—52
Zentralblatt für die ges. Neurologie und Psychiatrie . . . . .	Bd. 100—106 (1942—1948)
Zentralblatt für die ges. Ophtalmologie und ihre Grenzgebiete . . . . .	Bd. 47—54 (1942—1952)
Zentralblatt für allgem. Pathologie und patholog. Anatomie . . . . .	Bd. 78—88 (1942—1952)
Zentralorgan für die ges. Chirurgie und ihre Grenz- gebiete . . . . .	Bd. 102 (1941—1952)

**J. F. Lehmanns Medizinische Buchhandlung**

(Urban & Schwarzenberg)

München 15, Lindwurmstraße 3



**Beiträge:** Zur Veröffentlichung kommen nur Originalarbeiten und wissenschaftliche Kurzmitteilungen; Buchbesprechungen werden *nicht* aufgenommen. Die Originalarbeiten sollen möglichst 3 Druckbogen und die wissenschaftlichen Kurzmitteilungen 2 Druckseiten nicht überschreiten. Jede Arbeit soll am Schluß eine kurze Zusammenfassung enthalten. — Schrifttumangaben sind jeweils an den Schluß der Arbeit zu setzen und zwar einheitlich wie folgt: Nachname des Verfassers, Anfangsbuchstabe des Vornamens, Zeitschrift, **Band**, Jahreszahl, Seite. Bei Schrifttumangaben von Büchern folgen auf den Verfassernamen der Titel des Buches, Auflage, Ort, Jahreszahl, Seite.

Die Niederschriften sind möglichst einseitig mit Schreibmaschine zu schreiben. Beigefügte Abbildungen, graphische Darstellungen und Tabellen sollen auf der Rückseite den Namen des Verfassers und der Arbeit aufweisen. Als Vorlagen für die Abbildungen sind unmittelbar wiedergabefähige, also durchaus saubere Zeichnungen oder scharfe photographische Abzüge erwünscht. Sofern Neuzeichnungen nach den übersandten Vorlagen notwendig sind, erfolgen sie auf Kosten des Verfassers. — Die Beigabe von **T a b e l l e n** soll wegen der hohen Satzkosten möglichst eingeschränkt werden; höhere Kosten müssen dem Verfasser berechnet werden.

**Unkosten-Entschädigung:** Die Entschädigung für die Aufwendungen des Verfassers beträgt DM 24.— je Druckbogen. Mehr als 3 Druckbogen je Arbeit werden nicht honoriert.

**Sonderdrucke:** Die Verfasser erhalten 40 Sonderdrucke unberechnet. An Stelle der Unkosten-Entschädigung ist auch die Lieferung von weiteren Sonderdrucken (bis zu 60) möglich, sofern ihre Bestellung bei Rücksendung der Korrektur erfolgt. Mehr als insgesamt 100 Sonderdrucke können nicht angefertigt werden.

## Entwicklungsgeschichte physiologischer Probleme

in Tabellenform

Von Prof. Dr. K. E. Rothschuh, Münster

VIII, 122 Seiten. Gr. 8°. Kartoniert DM 16.—

In 2170 Stichworten gibt der Autor mit dieser Entwicklungsgeschichte der physiologischen Einzelprobleme einen Überblick über das allmähliche Fortschreiten der wissenschaftlichen Erkenntnisse im Verlauf der Jahrhunderte. Vom Jahre 1500 an bis in unsere Zeit ist der Gang der Entwicklung festgehalten, wobei der Stoff nach der aus den Lehrbüchern bekannten Entwicklung gegliedert wurde (Blut, Atmung, Herz, Kreislauf usw.). Für jede Einzelangabe sind Jahr, Autor und Veröffentlichungs-ort angeführt.

„Rothschuh hat es meisterhaft verstanden das Wesen dieser Arbeiten zusammenzufassen. Ich möchte die Tabellen nicht nur dem Fachphysiologen, sondern allen denen empfehlen, die sich ohne viel Zeitaufwand kurz darüber orientieren wollen, wie unsere heutigen Auffassungen entstanden sind.“  
(*Berichte über die gesamte Biologie*)

URBAN & SCHWARZENBERG / MÜNCHEN · BERLIN

## Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden

*Unter Mitarbeit von zahlreichen Fachgenossen herausgegeben von*  
**EMIL ABDERHALDEN**

Ein für jeden wissenschaftlichen Arbeiter unentbehrliches Methodenwerk ist das von Emil Abderhalden geschaffene Handbuch auch heute noch. Die noch immer anhaltende Nachfrage nach den Lieferungen und Bänden, nach ganzen Abteilungen und vollständigen Reihen war dem Verlag Anlaß, die fehlenden, zum Teil im Kriege zerstörten Bogen ersetzen zu lassen, so daß nicht nur vollständige Reihen, sondern auch fast alle

### *Bände und Lieferungen einzeln käuflich*

sind. Angebote bitten wir mit Angabe der gesuchten Abteilungen oder Bände bei den Fachbuchhandlungen anzufordern.

---

**Urban & Schwarzenberg · München und Berlin**

## Die Leptospirose

**Eine kurze Darstellung für Ärzte, Tierärzte und Gesundheitsbehörden**

*Von Prof. Dr. med. W. Rimpau, München-Solln. 157 Seiten. 8°. 1950.*  
*Kartonierte DM 10.—*

„Der Autor gilt als einer der vorzüglichsten Kenner der Leptospirosenkrankheit. Da die vorliegende Monographie auf umfangreichen eigenen Erfahrungen des Autors fußt, ist sie außerordentlich wichtig, nicht nur für den Epidemiologen und den Bakteriologen, sondern auch in gleicher Weise für den praktischen Arzt, den Kliniker und nicht zuletzt für den im öffentlichen Gesundheitsdienst tätigen Arzt, der sich mit den verschiedenen Krankheitsfragen, ihren Symptomen, ihrer Prophylaxe und ihrer Therapie Aufschluß verschaffen muß.“ (*Münchner Med. Wschr.*)

---

**URBAN & SCHWARZENBERG / MÜNCHEN · BERLIN**